

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKSAMKEIT
VON BAY-VA 9391 BEI EXPERIMENTELLEN
E. COLI-, SALMONELLA TYPHIMURIUM-
UND PASTEURELLA HAEMOLYTICA INFEK-
TIONEN BEIM EINTAGSHÄHNCHEN

HEIDRUN HINTERMAYER

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551927_0047

Aus dem Institut für Krankheiten des Haus- und
Wildgeflügels
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-
Universität München

Vorstand: Professor Dr. I. Gylstorff

Untersuchungen über die Wirksamkeit von Bay-Va 9391
bei experimentellen E. coli-, Salmonella typhimurium-
und Pasteurella haemolytica Infektionen beim
Eintagshähnchen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-
Universität München

von
Heidrun Hintermayer
aus Dachau

München 1974

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen
Fakultät der Universität München

Dekan: Prof. Dr. E. Dahme

Referent: Prof. Dr. I. Gylstorff

Korreferent: Prof. Dr. D. Hegner

Tag der Promotion: 26. Juli 1974



Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Literatur	
1. Eigenschaften von Bay-Va 9391	2
2. Grundlagen für Therapieversuche	9
3. Pathogenität von E. coli, Salmonellen und Pasteurella haemolytica beim Geflügel	14
Eigene Untersuchungen	
1. Versuchsplan	19
2. Material und Methoden	20
Ergebnisse	26
Diskussion	35
Zusammenfassung	42
Summary	43
Tabellen und Abbildungen	44
Literaturverzeichnis	83
Lebenslauf	

Einleitung

Die Möglichkeit für eine erfolgreiche Therapie bakterieller Infektionen ist beim Geflügel durch das Auftreten resistenter Bakterienstämme beeinträchtigt. Umso notwendiger ist die Entwicklung neuer Arzneimittel, mit denen diese Keime erreicht werden können.

Die am häufigsten resistenten Bakterien beim Geflügel gehören zur Spezies *E.coli* (STARR & REYNOLDS, 1951; GORDON et al., 1959; SMITH & CRABB, 1957; SOJKA & CARNAGHAN, 1961; HOJOVEK & FISER, 1970 und KIM & STEPHANS, 1972).

Salmonellen sind zwar in der Regel oft noch ansprechbar, die epidemiologische Bedeutung resistenter Anteile ist jedoch größer. Für die Resistenzausbildung dieser Keimarten wird in großem Umfang auch die übertragbare Mehrfachresistenz verantwortlich gemacht.

In anliegender Arbeit soll ein neuartiges Chemotherapeuticum (Bay-Va 9391) der Firma Bayer Leverkusen auf seine Wirksamkeit gegen pathogene *E.coli*-Stämme des Geflügels, sowie gegen Salmonellen dieser Tierarten im Tierversuch getestet werden. Zur Bestätigung der Breite des Wirkungsspektrums werden auch 2 *Pasteurella-haemolytica*-Stämme in die Untersuchung mit einbezogen.

Literatur

1. Eigenschaften von Bay-Va 9391

Nach Angaben der Herstellerfirma ist Bay-Va 9391 ein Chinoxalin-di-N-oxalin. Es ist ein Chemotherapeuticum mit einem relativ breiten Wirkungsspektrum.

a) Chemische Eigenschaften

Über den chemischen Aufbau von Bay-Va 9391 liegen von seiten der Herstellerfirma keine genauen Angaben vor.

Es handelt sich um einen kristallinen gelben Feststoff, der unter normalen Bedingungen stabil ist; unter Lichteinwirkung wird der Wirkstoff jedoch zersetzt. Bay-Va 9391 ist zu 0,5% wasserlöslich. Nähere Angaben über die Löslichkeitseigenschaften von Bay-Va 9391 liegen nicht vor.

Es werden außerdem keine näheren Angaben über physikalische Eigenschaften gemacht.

Der Wirkstoff liegt in Feinpulverform als Konzentrat und als 10%-ige Suspension vor.

b) Biologische Eigenschaften

Resorption:

Bei Hühnern wurde nach oraler Einzelapplikation sowie nach Applikation über Trinkwasser und Futter die Wirkstoffspiegel im Blut bestimmt. Die Resorptionsverhältnisse bei den verschiedenen Altersstufen sind in den folgenden Übersichten

dargestellt.

Bei Eintagsküken wurden nach oraler Einzelapplikation von 30 mg Bay-Va 9391/kg in Sammelproben von jeweils 4 Küken folgende Werte nachgewiesen:

Std. nach Applikations- beginn	Wirkstoffspiegel in mcg/ml
0	OW
2	0,6
4	0,3
23	0,25

Wirkstoffspiegel im Blutserum nach oraler Einzelapplikation von 15 bzw. 10 mg Bay-Va 9391 kg in öligem (1) und wässriger Suspension (2, 3) bei Hühnern

Std. nach Applikations- beginn		Wirkstoffspiegel in mcg/ml	
	15 mg/kg Hahn 1,2 kg	10 mg/kg verschiedene Küken Alter 4 - 5 Wo.	10 mg/kg verschiedene Küken Alter 13 Tage
0	OW	OW	OW
5 Min.	.	6,8	1,7
0,5	8,0	5,6	3,4
1	11,2	2	3,4
2	11,2	4	1,7
3	5,6	4	2,4
4	.	3,4	2,4
6	2,4	.	.
7,5	1,4	.	.
8,5	.	1	.
12	0,7	.	.
24	.	0,01	.
25	0,5	.	.

Wirkstoffspiegel im Blutserum nach Applikation von 400 ppm (ca. 70 mg/kg KGW) und 2000 ppm (ca. 335 mg/kg KGW) im Trinkwasser bei 14 Tage alten Küken.

Std. nach Applikations- beginn	Wirkstoffspiegel in mcg/ml	
	400 ppm im Trinkwasser	2000 ppm im Trinkwasser
0	OW	OW
24	3,3	11,2
25	11,2	4
26	8	32
32	10	40
72	4	2,3
73	7	x) sämtliche
74	6	x) Tiere
80	6,8	x) gestorben

Wirkstoffspiegel im Blutserum nach Applikation von 100 ppm (ca. 30 mg/kg KGW) und 500 ppm (ca. 140 mg/kg KHW im Futter bei 14 Tage alten Küken.

Std. nach Applikations- beginn	Wirkstoffspiegel in mcg/ml	
	100 ppm im Futter	500 ppm im Futter
0	OW	OW
24	0,42	3,3
25	0,6	3,3
26	0,6	5
32	0,6	4,2
72	0,85	1,7
73	0,71	3,4
74	0,6	5
80	0,5	5,6

Im Vergleich zur einmaligen Einzeldosis sind sowohl bei der Dauerverabreichung über Futter als auch über Trinkwasser die Blutspiegelwerte entsprechend der Verteilung über den Lichttag niedrig. Aufgrund der bisherigen Blutspiegeluntersuchungen sind etwa folgende Spitzenwerte zu erreichen:

Wirkstoffspiegel im Blutserum (Sammelserum von je 3 Küken)
nach Applikation von 50, 100 und 200 ppm Bay-Va 9391 im
Futter bei Eintagsküken

Std. nach Beginn des Lichttages		Bay-Va 9391 mcg/ml Serum			
		Versuchsreihe I		Versuchsreihe II	
		50 ppm	100 ppm	100 ppm	200 ppm
	0	ca. 17 mg/kg OW	ca. 34 mg/kg OW	OW	ca. 68 mg/kg OW
1.Licht- tag	1	0,25	0,36	0,7	1,2
	3	0,25	0,66	0,85	2,0
	6	0,32	0,62	0,85	1,0
	9	0,32	0,75	0,79	1,1
	12	0,32	0,7	1,1	2,0
	14	0,4	0,66	.	.
	15	.	.	0,85	1,2
2.Licht- tag	1 (25)	0,25	0,45	0,7	0,85
	3	.	.	0,85	2,0
	6	.	.	0,6	2,8

Über weitere biologische Eigenschaften von Bay-Va 9391, wie z.B. die Affinität zu bestimmten Organen, Ausscheidung und Kumulation wurde bisher nicht berichtet.

c) Toxizität

Die Verträglichkeit von Bay-Va 9391 ist bei Hühnern unterschiedlichen Alters nach parenteraler und oraler Einzel- und Dauerapplikation untersucht worden.

Nach Werksangaben liegen folgende Ergebnisse vor:

Parenterale- und orale Einzelapplikation:

Die einmalige subcutane Applikation von 2000 - 2500 mg/kg KGW wirkt bei 4 Wochen alten Küken sicher tödlich.

Nach einmaliger oraler Gabe beträgt die DL_{50} bei 14 Tage alten Küken mit einem Durchschnittsgewicht von 150 g 535 mg/kg KGW. Die no effect-Dosis beträgt 320 mg/kg KGW.

Bei einmaliger Gabe von Bay-Va 9391 über das Trinkwasser werden 500 ppm (ca. 150 mg/kg KGW) von Eintagsküken nicht vertragen. Am ersten Tag sind bereits von 50 Küken 10 gestorben.

Länger dauernde Anwendung über Trinkwasser und Futter:

Die Verträglichkeit bei Applikation über Trinkwasser und Futter ist von der Dauer der Verabreichung abhängig.

Bei einer 10-tägigen Verabreichung über das Trinkwasser sind bereits 30 mg/kg KGW unverträglich. Es sterben 4 von 10 Küken nach 10 Tagen. Bei einer Verabreichung von 120 mg/kg KGW über 5 Tage im Trinkwasser sterben 8 von 10 Küken am 5. Tag. Dagegen werden 60 mg/kg KGW bei einer Verabreichung im Trinkwasser über 5 Tage von 10-tägigen Küken ohne erkennbare Nebenwirkungen vertragen.

Bei einer Verabreichung über das Futter werden Todesfälle ab

der zweiten und dritten Woche bei Dosierungen von 200 - 250 ppm beobachtet. Eine Verabreichung von 150 ppm über 4 Wochen wirkt in dieser Zeit ebenfalls toxisch.

Dagegen wird eine Verabreichung von 100 ppm im Futter ab dem 1. Lebenstag auch noch nach 8-wöchiger Dauer reaktionslos vertragen.

Für die in der Praxis üblichen Behandlungszeiträume bis zu 5 Tagen bei Verabreichung über Trinkwasser und bis zu etwa einer Woche über Futter liegt die Verträglichkeitsgrenze auf Grund der vorliegenden Toxizitätsdaten zwischen 60 - 70 mg/kg KGW.

Im Vergleich dazu liegt bei Furazolidon die akute toxische Grenze beim Huhn bei 500 mg/kg KGW (Rogers et al. 1956). Allerdings wird nach Harwood & Stunz (1949) die DL_{50} bei Furazolidonverabreichung an 1 - 2 kg schweren Broilerhähnchen schon mit 200 mg/kg KGW erreicht. Die ersten Unverträglichkeitsreaktionen werden beim Geflügel nach Furazolidonangaben von 400 ppm im Futter (CREEK et al., 1959) und nach COOPER & SKULSKI (1956) schon nach Dosen ab 200 ppm beobachtet (Verabreichung an Hähnchen während der Aufzuchtperiode).

Die Toxizität von Furazolidon ist demnach altersabhängig und für jüngere Tiere größer.

Bei Bay-Va 9391 beschränken sich die toxischen Erscheinungen auf unspezifische Symptome, wie Mattigkeit und Sträuben der

Federn. Pathomorphologische Veränderungen fehlen, außer einer hochgradigen Dystrophie des interrenalen Organteils ('Rinde') der Nebenniere, die als substanzbedingt angesehen wird (nach unveröffentlichten Versuchen von De Voss).

d) Wirkung

I. Wirksamkeit in vitro

Das Wirkungsspektrum von Bay-Va 9391 umfaßt in vitro grampositive und gramnegative Bakterien. Unter den gramnegativen Bakterien sollen die Enterobacteriaceae besonders empfindlich sein. In therapeutischer Dosis wirkt Bay-Va 9391 bakterizid.

1. E.coli-Stämme: Bei der Prüfung von 95 bei 13 verschiedenen Vogelarten isolierten E.coli-Stämmen gegenüber Bay-Va 9391 lagen bei 75 Stämmen die MHK-Werte (minimale Hemmkonzentration) zwischen 25 mcg/ml und 50 mcg/ml, bei den restlichen Stämmen wurden MHK-Werte zwischen 100 mcg/ml und 400 mcg/ml festgestellt.

2. Salmonella typhimurium: Bei 7 verschiedenen Stämmen lagen die in vitro bestimmten MHK-Werte zwischen 6,2 mcg/ml und 50 mcg/ml. Im Gegensatz zu den E.coli-Stämmen wurden keine MHK-Werte, die über 50 mcg/ml liegen ermittelt.

II. Wirksamkeit in vivo

Bei oraler Infektion mit einem Salmonella pullorum-Stamm (MHK 2 - 4 mcg/ml) hatten Dosen von 7,5 mg, 15 mg und 30 mg/kg KGW Bay-Va 9391 oral (2- und 4 Stunden p.i.) bei Eintagsküken keinen Einfluß auf Morbidität, Letalität und Erregergehalt in Organen und Darminhalt.

Broilerküken, die im Anschluß an eine im Alter von 3 Tagen durchgeführte Sprayinfektion mit einem von Küken isolierten Staphylokokkus aureus-Stamm bis zum 10. Lebenstag mit 6 mg/kg und 30 mg/kg Bay-Va 9391 über das Futter behandelt worden waren, weisen in der 30 mg-Gruppe signifikant geringere Erregerbesiedlung auf der Haut auf, als die Küken in der mit 6 mg/kg behandelten und in der unbehandelten Kontrollgruppe.

Die Wirksamkeit von Bay-Va 9391 gegenüber künstlicher Infektion mit Mycoplasma gallisepticum (Stamm S₆ Adler) erwies sich bei einer Dosierung von 75 mg/kg KGW über das Trinkwasser als 100% effektiv (klinisch, pathologisch-anatomisch und serologisch).

Dagegen konnte in einer anderen Versuchsreihe nach künstlicher Infektion mit Mycoplasma gallisepticum (MHK 250 mcg/ml) bei 7 tägiger Verabreichung über das Futter (60 mg/kg) keine ausreichende therapeutische Wirkung (klinisch, path. anatomisch und kulturell) festgestellt werden.

2. Theoretische Grundlagen für Therapieversuche

Antibakterielle Substanzen wirken entweder bakterizid oder bakteriostatisch. Die meisten Antibiotika und Chemotherapeutika wirken bakteriostatisch, das heißt, sie hemmen die Vermehrung der Keime nach einer unterschiedlichen Latenzperiode.

Ein bakterizider Effekt mit irreversibler Keimabtötung ohne wesentliche Schädigung der Wirtszellen ist unter therapeuti-

schen Verhältnissen nur bei wenigen Antibiotika zu erreichen.
(WALTER/HEILMEYER, 1969).

Chemotherapeutika stören den Wandaufbau oder greifen in den Nukleinsäure-, Eiweiß- oder Energiestoffwechsel der Bakterien ein.

Nach SANDERS u. CLUFF (1970) wird die Wirkungsweise wie folgt eingeteilt:

- 1.) Wirkstoffe, die die Replikation von genetischer Information verhindern; sie blockieren die DNS-Synthese.
- 2.) Wirkstoffe, die die Übertragung von genetischer Information beeinträchtigen; indem sie bei der Proteinsynthese die Funktion der Messenger-RNS hemmen.
- 3.) Wirkstoffe, die die Struktur und Funktion der Zellwand, oder der Zellmembran beeinträchtigen.

Eine in vitro festgestellte antimikrobielle Wirkung eines Chemotherapeutikums ist lediglich eine der Voraussetzungen für die Anwendung in vivo. Der Effekt im Organismus wird außerdem von der Resorption, der Eiweißbindung, der Verteilung, dem Transport zum Wirkort, der Metabolisierung und der Elimination bestimmt. Die Resorption bei parenteraler Verabreichung stößt meist auf geringe Schwierigkeiten. Dagegen wird die Resorption nach oraler Verabreichung durch die zu durchdringenden Membransysteme im Intestinum beeinflusst. Diese sind aus lipophilen Anteilen aufgebaut und daher vor allem für hydrophobe, lipophile Substanzen durchgängig.

Da bei dissoziierbaren Elektrolyten die undissoziierte Form meist hydrophob ist, während die dissoziierte als hydratisiertes Ion vorliegt und damit hydrophiler ist, soll es vor allem der undissoziierte Anteil sein, der gut resorbiert wird. Saure Wirkstoffe werden demnach gut im Magen (Zurückdrängung der Dissoziation durch hohe H-Ionenkonzentration) aufgenommen, basische Substanzen, die im Magen in die dissoziierende Salzform übergeführt werden, werden erst im Darm resorbiert (PRIGGE, 1972).

Ist ein Pharmakon in die Blutbahn gelangt, wird es zunächst mit dem Blutstrom weitertransportiert.

Infolge seines Konzentrationsgefälles vom Blut zum Gewebe versucht der Arzneistoff die Blutbahn zu verlassen und sich im Gesamtorganismus zu verteilen. Sein Übertritt aus der Blutbahn ins Gewebe und damit die Verteilung hängen, wie die Resorption, von zahlreichen Parametern ab, insbesondere von der Molekülgröße, der Eiweißbindung, der Löslichkeit und den chemischen Affinitäten, ferner von der Durchblutung der einzelnen Organe und Gewebe, der Durchlässigkeit der Membranen und der pH-Differenz zwischen Plasma und Gewebe.

Neben der Molekülgröße ist die Bindung an Plasmaeiweiße, insbesondere an Albumine, ein wesentlicher Faktor für die Verteilung eines Pharmakons. An der Eiweißbindung können entsprechend der chemischen Struktur der Eiweiße, Ionen-, Wasserstoffbrücken und Dipol-Dipol-Bindungen sowie hydrophobe

Wechselwirkungen beteiligt sein (MUTSCHLER, 1973).

Nach KNOX (1964) findet zwischen der freien Droge und dem Drogen-Eiweißkomplex ein Austausch statt, bis ein Gleichgewicht erreicht ist. Wenn der Protein-Drogenkomplex fest ist, geht dieser langsam vor sich, der Komplex kann auch so fest sein, daß die Bindung Eiweiß-Droge irreversibel ist. Andererseits kann die Entkopplung abhängig von Bindungs- und Substrateigenschaften auch sehr schnell erfolgen, sodaß trotz mengenmäßiger hoher Eiweißbindung schnell wirksame Blutspiegel erreicht werden.

Die Wirkung eines Antibiotikums im Körper wird um so besser sein, je näher der pH-Wert des betreffenden Wirkortes dem optimalen Wirkungs-pH des jeweiligen Hemmstoffes liegt.

Der Arzneimitteleffekt wird mit der Rezeptor-Theorie erklärt, die erstmals durch LANGLEY (1905) und EHRLICH (1913) postuliert wurde. Nach dieser kommt die Wirkung zustande, wenn der Arzneistoff oder sein Metabolit in einem engen Kontakt mit bestimmten Zellen kommt und sich mit der Zellstruktur verbindet. Für die Wirkung ist eine bestimmte molare Konzentration am Wirkungsort notwendig.

Da die molekularbiologischen Vorgänge bisher überhaupt nicht, beziehungsweise nur an isolierten Zellen dargestellt wurden, die nur sehr unsichere Rückschlüsse auf die Verhältnisse im Makroorganismus zulassen, wird zur Abschätzung der Wirkung im

Tierversuch die Dosis-Wirkungskurve benutzt.

Der erste Schritt bei der Festlegung eines Wertbemessungsverfahrens besteht darin, die Form der Dosis-Wirkungskurve zu bestimmen. Darunter versteht man die geometrische Darstellung der gemessenen Reaktion in Abhängigkeit von der Dosis des Pharmakons in einem Koordinatensystem, dessen Abszisse die Dosis und dessen Ordinate die Reaktion darstellt.

Bei der Auswertung von Dosis-Wirkungskurven interessiert vor allem die Steigung der Kurve, die ein Maßstab für den Dosisbereich zwischen Wirkungseintritt und maximaler Wirkung ist. Bei geringer Steigung ist dieser groß, bei großer Steigung ist dieser klein (MUTSCHLER, 1973).

Neben der Curativkurve besteht eine Toxizitätskurve, das heißt, ein Chemotherapeutikum wird ab einer bestimmten Konzentration nicht nur für den Mikroorganismus, sondern auch für den Makroorganismus toxisch. Dabei ist bei einem flachen Verlauf der Wirkungskurve bei einer notwendigen hohen Wirksamkeit (z.B. ED_{90} , das ist die Dosis bei der 90% der Tiere einen Wirkungseffekt zeigen), die Gefahr groß, daß sich beide Kurven schneiden.

Das Verhältnis beider Kurven wird in der therapeutischen Breite ausgedrückt, sie ist ein Maß für den Abstand zwischen therapeutischer und toxischer Wirkung. Ein Pharmakon ist um so ungefährlicher, je größer die therapeutische Breite ist.

Aus der Dosis-Wirkungskurve läßt sich als wichtige Eigenschaft die ED_{50} (Dosis efectiva 50) ermitteln. Die ED_{50} ist die Dosis, bei der 50% der Versuchsobjekte die erwartete Wirkung zeigen.

Von Pharmafirmen wird allgemein die Meinung vertreten, daß unter Feldbedingungen als Faustzahl für eine ausreichende Wirksamkeit die 3-fache ED_{50} genügt, vorausgesetzt, daß toxiologisch keine Bedenken bestehen. Die ED_{90} (90% zeigen den gewünschten Effekt) wird meist wegen der großen Streuung zwischen den verschiedenen Versuchstiergruppen vernachlässigt.

3. Pathogenität von E.coli, Salmonellen und Pasteurella haemolytica beim Geflügel

a) E.coli-Infektionen

E.coli ist ein ubiquitärer Keim, der bei vielen Vogelarten zur autochthonen Darmflora gehört. Es ist lange bekannt, daß neben harmlosen Stämmen auch solche mit pathogenen Eigenschaften vorkommen. Unter den Bedingungen der Massentierhaltung können sich solche Keime schnell vermehren und weit verbreiten. Durch die Anreicherung der Keime im Stallmilieu und begünstigt durch ungünstige Lüftungsverhältnisse kann es auch zur vermehrten Besiedlung der Schleimhäute des Respirationstraktes kommen, wobei sich oft auch wenig pathogene Stämme als krankmachend erweisen können (SOYKA & CARNAGHAN, 1961; HARRY & HEMSLEY, 1965; GROSS, 1957; CARLSON & WENHAM, 1968).

Die pathogenen Stämme können per se zu Bakteriämie führen. Wenig oder nicht pathogene Keime können zu Krankheitserregern werden, wenn durch eine vorausgehende Schädigung der Schleimhautbarrieren z.B. durch Kokzidiose, Newcastle Disease, Salmonellen und Mycoplasmen die Penetration erleichtert wird. Relativ wenig pathogene E.coli-Stämme führen oft nach massenhafter Besiedlung an nicht physiologischen Orten zu schweren Krankheitsverläufen. Dies ist z.B. der Fall bei Nabelinfektionen infolge mangelnder Bruthygiene (WATTS et al., 1958; REID et al., 1961).

Klinisch kann eine Infektion mit E.coli je nach Alter, Infektionsweg und Eigenschaften des E.coli-Stammes zu unterschiedlichen Krankheitszuständen führen: zu Coliseptikämie, Coligranulomatose und zu lokalen Veränderungen z.B. Arthritis und Salpingitis.

Bei akuten E.coli-Infektionen sitzen die Tiere meist aufgeplustert herum und verweigern die Futteraufnahme. Sie haben Durchfall, die Kloakengegend ist stark mit Kot und Uraten verschmiert (GRATZL, 1964). Pathologisch-anatomisch wird eine fibrinöse Polyserositis beschrieben. Die serösen Häute sind dabei verdickt, mit gelblichen Fibrinmassen belegt und verklebt. Häufig findet sich eine fibrinöse Pericarditis bei gleichzeitiger Vermehrung der gelbtrüblich veränderten Herzbeutel Flüssigkeit und eine Perihepatitis (GROSS, 1957; GALE &

BAUGHN, 1964; STEPHANS et al., 1969). Pneumonische Veränderungen werden von RENAULT et al. (1960), sowie von SAVOW & PAWLOW (1967) beschrieben.

Eine Miterkrankung der Luftsäcke ist dabei nicht selten. Bei Legehennen kann es zu Salpingitis und einen dadurch verursachten Abfall der Legeleistung kommen (GROSS, 1957; STIPKOVITS & SOLYOM, 1969).

Im Gegensatz zum Säugetier, bei dem die Toxizität der E.coli-Keime häufig durch Enterotoxine verursacht wird (SCHIMMELPFENNIG, 1970; KOHLER, 1968; SMITH et al., 1967; BYWATER, 1970 sowie BATES et al., 1968), spielen nach BLAUDEL (1973) beim Infektionsablauf des Geflügels toxische Faktoren nur eine geringe Rolle.

Die Verluste bei der akuten Coliinfektion sind durch Mortalität und Leistungsrückgang bedingt, so hoch, daß ein therapeutisches Eingreifen notwendig wird. Bereits chronisch gewordene Zustände, wie Granulomatose (HJÄRRE & WRAMBY, 1945) und Arthritis (GROSS, 1957 und JANOVSKI, 1966), sind für ein therapeutisches Eingreifen nur bedingt indiziert, da die bereits eingetretenen Gewebsreaktionen von Seiten des Makroorganismus durch das Chemotherapeutikum nicht rückgängig gemacht werden können und der verantwortliche Mikroorganismus nur noch in geringen Zahlen oder überhaupt nicht mehr vorhanden oder nicht erreichbar ist.

b) Salmonelleninfektionen

Die Besiedlung des Darmes mit Salmonellen führt ebenfalls nicht regelmäßig zu Bakteriämie. Der Anteil der pathogenen Stämme dürfte bei den Salmonellen jedoch sehr viel höher sein als bei E.coli-Stämmen (RALOVICH, 1969). Aus lebensmittelhygienischen und epidemiologischen Gründen erscheint es bei Salmonelleninfektionen jedoch häufig wünschenswert, nicht nur bakteriämische Fälle zu behandeln, sondern auch passagere Darmbesiedlung weitgehend zu dezimieren.

Bei der akuten Salmonellose gleicht das klinische und pathologisch-anatomische Bild der Jungtiere weitgehend dem der Colibakteriämien. Der Ernährungs- und Entwicklungszustand ist im allgemeinen schlecht. Bei Küken wird der Dottersack meist nicht resorbiert, die Nabelgegend kann ödematös sein und im Bereich des Nabels sowie auf dem Dottersack kann sich fibrinöses Exsudat befinden. Die Leber ist häufig geschwollen und von einem gelatineartigen Exsudat überzogen. (EVANS et al., 1955; SALISBURY, 1958; BIERER, 1961 und SCHALM, 1937). In den subakuten Stadien (häufiger bei erwachsenen Tieren) ist die Leber mit kleinsten grauen Granulomen durchsetzt. (EDWARDS, 1929; EVANS et al., 1955; BOYER, 1958). CLARENBURG und ROEPKE (1952) beschreiben eine fibrinöse Peritonitis; trockene käsige Fibrinpfropfe in den Blinddärmen und in den übrigen Darmabschnitten eine katarrhalische Enteritis. DOYLE (1927) und EVANS (1955) berichten von Erblindung nach Salmonellenin-

fektionen. LANNEK et al. (1962) beobachten eine Conjunctivitis. Bei chronischen Salmonelleninfektionen, hauptsächlich bei Tauben, wird häufig Arthritis bemerkt (WILLIAMS, 1965). Bei Legehennen kann außerdem eine Follikeldegeneration des Eierstocks beobachtet werden.

c) Pasteurella haemolytica-Infektionen

Seit NICOLET & FEY (1965), HARBOURNE (1962) und MATTHES et al. (1969) ist bekannt, daß *Pasteurella haemolytica* auch beim Geflügel in Großbeständen auftritt. Nach HARRY (1962) hat sie beim Huhn lediglich als Begleitkeim eine Bedeutung. Bisher wurde *Pasteurella haemolytica* überwiegend bei Rind und Schaf (BIBERSTEIN et al., 1960) als Krankheitserreger festgestellt. Das Krankheitsbild beim erwachsenen Huhn ist entweder durch Eileiterentzündung (NICOLET & FEY, 1965), oder durch bakteriämische Erkrankungen mit Absiedlung der Keime auf den Herzklappen (MATTHES et al., 1969) gekennzeichnet. Bei Darmfloraanalysen, die im Institut durchgeführt wurden, ist dieser Keim auch als passagerer Darmbewohner festgestellt worden.

Eigene Untersuchung

1. Versuchsplan

2220 HNL-Eintagshähnchen, mit einem Durchschnittsgewicht zwischen 30 und 35 g, werden in Gruppen zu je 20 bzw. 30 Tieren aufgeteilt und getrennt in Käfigen gehalten. Die Behandlung mit Bay-Va 9391 erfolgt nach folgendem Schema:

1. Intraperitoneal, 15 Minuten vor der Infektion mit *E.coli*.
2. Kropfinstillation, 15 Minuten vor der Infektion mit *E.coli*.
3. Trinkwasser, 2 Tage vor der *E.coli*-Infektion.
4. Futter, 2 Tage vor der Infektion mit *E.coli*.
5. Trinkwasser, 2 Tage vor der Infektion mit Salmonellen.
6. Futter, 2 Tage vor der Infektion mit Salmonellen.
7. Trinkwasser, 2 Tage vor der Infektion mit *Pasteurella haemolytica*.
8. Futter, 2 Tage vor der Infektion mit *Pasteurella haemolytica*.

Die jeweils verwendeten Dosen bilden eine geometrische Reihe (siehe Tabelle 33)

Zu den einzelnen Versuchsgruppen werden folgende Kontrollgruppen aufgestellt: Unbehandelte Infektionskontrolle, Nullkontrolle und nicht infizierte Arzneimittelkontrolle.

Den Versuchstieren wird handelsübliches Kükenfutter und Trinkwasser ad libitum gereicht.

Als Wirkungsparameter werden benutzt:

Überlebensrate nach Versuchsende, pathologisch-anatomische Veränderungen und Keimrückisolation. Die Ergebnisse werden tabelliert, graphisch dargestellt und statistisch ausgewertet.

2. Material und Methoden

1. Auswahl der Stämme

a) E. coli-Stämme

Es werden Feldstämme benutzt, die aus krankem Geflügel isoliert wurden. BLAUDEL (1973) hat diese Stämme als hochpathogen bewertet, d.h. nach intraperitonealer Injektion von $2,0 \times 10^8$ Keimen, starben innerhalb von 7 Tagen 50% der Versuchstiere. Alle benutzten Stämme waren chloramphenicolresistent. Die MHK (minimale Hemmkonzentration) gegen Bay-Va 9391 lag zwischen 12,5 und 50 mcg/ml. Alle Stämme verhielten sich biochemisch wie die Typstämme von E. coli, mit Ausnahme von Stamm 460/70, der Laktose negativ und Citrat positiv war. Seine Zugehörigkeit zu E. coli wurde freundlicherweise von Herrn Dr. Pietzsch vom Bundesgesundheitsamt Berlin bestätigt. Ich danke Herrn Dr. Guinée vom Rijks-Institut in Utrecht, der die Stämme serologisch identifiziert hat.

In Tabelle 3. 1. sind die Eigenschaften der verwendeten Stämme zusammengefaßt.

b) Salmonella typhimurium-Stämme

Die ausgewählten Stämme wurden im Institut aus kranken Vögeln isoliert. Es handelte sich ebenfalls um Feldstämme. Biochemisch wurden keine Abweichungen von der Norm festgestellt. Die MHK von Bay-Va 9391 lag bei den ausgewählten Stämmen zwischen 25 und 50 mcg/ml. Andere in vitro geprüfte Stämme konnten wegen der hohen MHK-Werte (über 50 mcg/ml) nicht verwendet werden. Die Pathogenität wurde im Vorversuch nach den selben Kriterien wie bei Blauel getestet. Die serologische Diagnose ergab bei allen verwendeten Stämmen mit der entsprechenden Empfindlichkeit, daß die Minusvariante Kopenhagen vorlag.

Es bedarf einer weiteren Untersuchung, warum alle übrigen geprüften Salmonellenfeldstämme so hohe MHK-Werte gegen Bay-Va 9391 aufwiesen.

In Tabelle 3.2. sind die Eigenschaften der verwendeten Stämme zusammengefaßt.

c) Pasteurella haemolytica-Stämme

Die beiden Stämme wurden aus Hühnern isoliert, die von Beständen mit Leistungsabfall eingesandt worden waren. Im

Pathogenitätstest erwiesen sich beide Stämme als hochpathogen für Eintagsküken. Pathologisch-anatomisch wurden typische Zeichen einer Bakteriämie beobachtet, Leberschwellung, katarhalische bis haemorrhagische Enteritis und Nephrose. Beide Stämme zeigten Haemolyse auf Rinderblutagar. In der bunten Reihe ergaben sich folgende Eigenschaften: unbeweglich, Glukose +, Glukose_(Gas) -, Laktose_(Säure) -, Indol -, VP -, Urease +, Lysindecaboxylase -, Cytochromoxidase +. Die Keime ließen sich bipolar anfärben. Außerdem zeigte sich eine hochgradige Pleomorphie sowohl bei der Betrachtung der gefärbten Präparate, als auch im Nativpräparat. Die Morphologie der Kolonien besaß eine auffallende Ähnlichkeit mit β -haemolysierenden-Streptokokken. Eine serologische Differenzierung erfolgte nicht.

2. Tiermaterial

Für die Versuche wurden männliche Eintagsküken (HNL) verwendet, die von klinisch gesunden Elterntieren stammten.

3. Infektion

Von den Stämmen wurde eine Übernachtkultur angelegt. Dazu wurde der jeweilige Stamm auf Difco Heart-Infusion Broth abgeimpft und bei 37° C bebrütet. Die Keimzahl der Kultur wurde durch Röhrentitration in Difco Heart-Infusion-Broth ermit-

telt und diese so in Heart-Infusion-Broth verdünnt, daß in 10 ml Broth 10^8 Keime waren. Mit dieser Suspension wurden die Küken intraperitoneal infiziert, die Inoculationdosis betrug $0,2 \text{ ml} \approx 2 \cdot 10^6$ /Küken.

4. Verabreichung des Therapeutikums

Für die intraperitoneale Verabreichung und Kropfinstillation erwies sich eine Verdünnung als notwendig. Das Präparat wurde mit physiologischer Kochsalzlösung so eingestellt, daß in 1 ml 1 mg des Wirkstoffes waren.

In Tabelle 3.3 sind die Einzelheiten der Dosierung bei verschiedenen Applikationsweisen und die Beobachtungszeit zusammengefaßt.

Die medikierten Futtermischungen wurden direkt von der Firma Bayer Leverkusen, geliefert.

5. Versuchsverlauf

Während der Versuchsdauer wurden die Küken beobachtet und die verendeten Tiere der einzelnen Versuchsgruppen pathologisch-anatomisch untersucht. Aus Leber und Herz wurde eine Rückisolation versucht. Die bei Versuchsende noch lebenden Tiere wurden gewogen, getötet und wie beschrieben weiteruntersucht.

6. Rückisolation

a.) E. coli

Es wurden Organausstriche von Leber und Herz auf Difco-Endoagar gemacht. Der Endoagar wurde nach Gebrauchsanweisung hergestellt und mit Chloramphenicol (Park-Davis) so gemischt, daß 10 mcg/ml Agar enthalten waren. Dadurch war ein gewisser Selektionsvorteil für den Infektionsstamm gegenüber anderen möglicherweise vorkommenden E. coli-Keime gegeben.

Die rückisolierten Kolonien wurden wie folgt bewertet:

Über 50 gewachsene Kolonien +++

über 10 gewachsene Kolonien ++

unter 10 gewachsene Kolonien +

b.) Salmonellen

Es wurden Organausstriche von Leber und Herz auf Difco-Brilliantgreenagar gemacht. Die Bewertung der gewachsenen Kolonien erfolgten wie oben.

c.) Pasteurella haemolytica

Es wurden Organausstriche von Leber und Herz auf Difco-Blutagarbase mit Zusatz von 10% defibriertem Rinderblut gemacht. Die Bewertung der gewachsenen Kolonien erfolgte wie oben.

7. Auswertung

Die Auswertung erfolgte mit der Probit-Analyse bei graphischer Darstellung.

Um eventuelle toxische Einflüsse des Medikamentes zu erfassen, bzw. auszuschließen, wurde die Gewichtsentwicklung statistisch untersucht. Dazu wurden jeweils die Küken der O-Kontrollen und der Arzneimittelkontrolle verwendet. Die Durchschnittsgewichte und ihre Standartabweichungen wurden ermittelt und eine eventuelle vorliegende Signifikanz der Mittelwertsdifferenzen im t-Test (Student) abgesichert. Dazu wurde ein Programm für die Diehl Combitronic verwendet.

Für die graphische Darstellung der Dosis-Wirkungskurven wurden außer den experimentell ermittelten Werten weitere Werte mit Hilfe der Probitgeraden ermittelt, z.B. ED_{50} und ED_{90} .

Die ermittelten ED_{50} aller oralen Applikationsarten (Infiziert mit Enterobacteriaceae) und die aus den entsprechenden Probitgeraden abgelesene ED_{90} wurden zu einer Mittelwertkurve verwendet. Dazu wurden die Mittelwerte aus allen ED_{50} und ED_{90} sowie die Standartabweichung berechnet und die Kurve gezeichnet.

Ergebnisse

1. E. coli-Infektionen (Versuch Nr. 1 - 44: Tab. 3.3.)

a) Überlebensrate und Gewichtskontrolle

Die Wirksamkeit von Bay-Va 9391 wurde in Tabelle 4. 1 - 6 dargestellt. Bei den verschiedenen Verabreichungsarten erwies sich Bay-Va 9391 mit folgenden Dosierungen als wirksam:

1. Intraperitoneale Injektion (Versuch Nr. 1 - 9 Tab. 3.3 und 4.1)

Die ED_{50} lag bei 3,2 mg/kg KGW, die ED_{90} bei 6 mg/kg KGW.

Die dazugehörige Dosiswirkungskurve und Probitgerade ist in Abbildung 1a und 1b dargestellt. Im Vergleich zwischen Arzneimittelkontrolle und Nullkontrolle war eine hochsignifikante Gewichtsverbesserung bei der Arzneimittelkontrolle festzustellen. (Tab. 4.14)

2. Kropfinstillation (Versuch Nr. 10 - 18 Tab. 3.3 und 4.2)

Die Mortalität in diesem Versuch wies eine zweigipfelige Dosiswirkung auf, wobei bei 27 mg/kg Körpergewicht die Mortalität 0 war, bei 30 mg/kg ein Anstieg auf 5% und bei 33 mg/kg KGW ein Anstieg auf 50% erfolgte. Die Rückisolation nahm gleichzeitig kontinuierlich ab, sodaß bei einer Mortalität von 50% bei 33 mg/kg KGW nur noch aus 10% der Tiere E. coli isoliert werden konnte. Eine direkte Beziehung zwischen

Mortalität und Keimgehalt war also nicht nachweisbar. Andererseits traten bei den Dosen 30 mg/kg und 33 mg/Kg vermehrt Nephrosen auf (5%, 6%), die bei den Todesfällen mit niederen Dosen nicht nachweisbar waren. Eine toxische Komplikation war daher zu vermuten.

Die Auswertung der Dosis-Wirkungskurve (Abbildung 2a) zeigte, daß unter der Annahme einer toxischen Reaktion die ED_{50} für die Anti-Coli-Wirksamkeit bei 16,3 mg/kg KGW und die ED_{90} bei 24 mg/kg KGW liegen würde.

Im Gegensatz zu der intraperitonealen Applikation wurde nach Kropfinstillation der gewählten Höchstdosis (33 mg/kg KGW) eine hochsignifikante Gewichtsminderung der Arzneimittelkontrolle gegenüber der Nullkontrolle festgestellt.

(Tab. 4.14)

3. Orale Applikation über das Trinkwasser (Versuch Nr. 19 - 27 Tab. 3.3 und Tab. 4.3)

Die ED_{50} lag bei 19,3 mg/kg KGW, die ED_{90} bei 36 mg/kg KGW.

Wie bei der einmaligen intraperitonealen Applikation wurde bei 7 tägiger Behandlungsdauer mit der gewählten Höchstdosis (39 mg/kg KGW) über das Trinkwasser eine hocheignifikante Gewichtsverbesserung der Arzneimittelkontrolle gegenüber der Nullkontrolle festgestellt. (Tab. 4.14)

4. Orale Applikation über das Futter: (Versuch Nr. 28 - 36 Tab. 3.3 u. Tab. 4.4)

Die ED_{50} lag bei 29,8 mg/kg KGW. Der aus der Probitanalyse errechnete Wert der ED_{90} betrug 57 mg/kg KGW (Abbildung 4a u.b.). Dieser Wert entspricht dem in der Tabelle 4.4 angegebenen Wert.

Bei 7 tägiger Verabreichung der gewählten Höchstdosis (67 mg/kg KGW) wurde eine schwachsignifikante Gewichtsverbesserung der Arzneimittelkontrolle gegenüber der Nullkontrolle beobachtet. (Tab. 4.14)

5. Nach Verabreichung von 50 mg/kg Körpergewicht Bay-Va 9391 über das Trinkwasser betrug bei Infektionsversuchen mit 4 verschiedenen E. coli-Stämmen (418/70, 512/70, 460/70 und 816/70) die Letalität 0%, 70%, 5% und 0% gegenüber 80 - 85% in den unbehandelten Kontrollgruppen.

Nach der Verabreichung von 67 mg/kg (200 ppm) Bay-Va 9391 über das Futter war die Letalität bei Infektionen mit den gleichen E. coli-Stämmen 10%, 10%, 75% und 60% gegenüber 80 - 90% in den unbehandelten Kontrollen. Die Ergebnisse waren vergleichbar bis auf Stamm 460/70. Hier war eine deutlich unterschiedliche Letalität bei Trinkwasser- und Futterapplikation festzustellen. Eine Erklärung dafür war nicht möglich.

b) Pathologisch-anatomische Veränderungen

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen waren bei den Toten der ersten 2 Tage nach der Infektion verschieden von denjenigen, die später starben oder die überlebten. Bei den früh gestorbenen Tieren wurde häufig neben Petechien auf Herz und Leber sowie Nierenhyperämie eine beginnende fibrinöse Pericarditis und Leberschwellung beobachtet.

Die Leber war in der Konsistenz weich und brüchig. Außerdem hatten die Tiere eine katarrhalische Enteritis. Im Gegensatz dazu stand bei der Sektion der später gestorbenen Tiere eine Polyserositis im Vordergrund. Die Dottersackresorption war verzögert, der Dottersackinhalt in Zersetzung übergegangen. Die Leber war geschwollen, von safranartiger Farbe und von weicher Konsistenz. Das Myocard zeigte häufig weißgraue streifenförmige Veränderungen. Die Nierentubuli waren mit Harnsäurekristallen gefüllt, nicht selten wurde eine Viszeralgicht beobachtet.

Das pathologisch-anatomische Bild der getöteten kranken überlebenden Tiere war gleich dem der später gestorbenen.

Bei verendeten Tieren konnten in einigen Fällen trotz nachgewiesener Bakteriämie keine deutlichen pathologisch-anatomischen Veränderungen beobachtet werden.

Zwischen der Mortalitätsrate und den Organveränderungen bestand keine direkte Korrelation, wie aus Tabelle 4. 1 - 4. 4 und Abbildung 1a - 4b ersichtlich ist.

c) Rückisolation

In den Tabellen 4.1.-4. wurden nur die Rückisolate berücksichtigt, die mit ++ und +++ bewertet wurden. Unter 10 Kolonien waren nur selten gewachsen und außerdem ist bei bereits toten Tieren eine Einwanderung in die Leber post mortem nicht auszusprechen. Wie zu erwarten, gelang aus keiner Versuchsgruppe eine vollständige Elimination des

Infektionsstammes, die Rückisolationsrate fiel jedoch in Abhängigkeit von der Dosis stetig ab. (siehe auch Abbildung 1a - 4b)

2. Salmonelleninfektion (Versuch Nr. 45 - 69 Tab. 3.3.)

a) Überlebensrate und Gewichtskontrolle

Die Wirkung von Bay-Va 9391 gegen experimentelle Salmonella typhimurium-Infektionen wird in Tabelle 4. 7 - 4.10 und Abbildung 5a - 6b dargestellt. Bei den unterschiedlichen Verabreichungsarten erwies sich Bay-Va 9391 mit den folgenden Dosierungen als effektiv:

1. Orale Applikation über das Trinkwasser: (Versuch Nr. 45 - 52 Tab. 3.3. u. Tab. 4.7.)

Die ED_{50} lag bei 12,9 mg/kg KGW, die ED_{90} bei 89,3 mg/kg KGW. Bei der Applikation der in dem Versuch gewählten höchsten Dosierung über das Trinkwasser konnte eine signifikante Gewichtverbesserung der Arzneimittelkontrolle gegenüber der Nullkontrolle festgestellt werden. (Tab. 4.14)

2. Orale Applikation über das Futter: (Versuch Nr. 53 - 61 Tab.3.3. u. Tab. 4.8.)

Die ED_{50} lag bei 23,4 mg/kg KGW, die ED_{90} bei 76 mg/kg KGW. Eine signifikante Gewichtsverbesserung der Arzneimittelkontrolle gegenüber der Nullkontrolle bei der in dem Versuch gewählten höchsten Dosierung, (67 mg/kg KGW) wurde nicht festgestellt. (Tab. 4.14)

3. Nach Verabreichung von 60 mg/kg KGW Bay-Va 9391 über das Trinkwasser betrug bei den Infektionsversuchen mit vier verschiedenen *Salmonella typhimurium*-Stämmen (2188/73, 1816/73, 2313/70 und 1807/70) die Letalität 10%, 5%, 15% und 40% gegenüber den unbehandelten Kontrollgruppen, bei denen die Letalität zwischen 90 und 95% lag.

4. Nach Verabreichung von 67 mg/kg (200 ppm Bay-Va 9391 über das Futter lag die Letalität bei Infektionen mit denselben *S. typhimurium*-Stämmen bei 5%, 5%, 10% und 35% gegenüber 90% bei den ungehandelten Kontrollgruppen.

b) Pathologisch-anatomische Veränderungen

Einen Tag nach der Infektion wurden die meisten toten Küken gezählt. Die Kloakengegend war mit dünnflüssigem Kot verschmiert. Bei der Sektion wurden außer Nierenhyperämie, katarrhalischer Enteritis und Petechien an der Herzbasis keine weiteren Veränderungen gefunden. Bei den später gestorbenen Tieren wurde bei den *E. coli*-Infektionen eine unphysiologische Verzögerung der Dottersackresorption beobachtet. Die Leber war meist geschwollen und von weicher brüchiger Konsistenz, vereinzelt wurde eine fibrinöse Pericarditis beobachtet. Wie bei *E. coli*-Infektionen gab es auch hier gestorbene Tiere ohne deutliche pathologisch-anatomische Veränderungen.

Zwischen Mortalitätsrate und Organveränderungen bestand auch hier keine direkte Korrelation, wie auch aus Abbildung 5a - 6b ersichtlich ist.

c) Wie bei *E. coli* wurden bei den Rückisolationen nur die mit ++ und +++ bewerteten Befunde berücksichtigt. Eine vollständige Elimination des infizierten Stammes wurde in keinem Fall erreicht. Die Rückisolutionsrate fiel jedoch in Abhängigkeit von der Dosis stetig ab. (Tab. 4. 6 - 8 Abbildung 5a - 6b.)

3. Pasteurella haemolytica-Infektionen (Versuch Nr. 70 - 88 Tab. 3.3.)

Die Wirksamkeit von Bay-Va 9391 gegen experimentelle *Pasteurella haemolytica*-Infektion wird in Tabelle 4. 11 - 12 und in Abbildung 7a - 8b dargestellt. Bei den verschiedenen Verabreichungsarten erwies sich Bay-Va 9391 in den folgenden Dosierungen als wirksam:

1. Orale Applikation über das Trinkwasser: (Versuch Nr. 70 - 77 Tab. 3.3. u. Tab. 4.1)

Die ED_{50} lag bei 4,4 mg/kg KGW, die ED_{90} bei 18 mg/kg KGW. Eine hochsignifikante Gewichtsverbesserung der Arzneimittelkontrolle war wie bei den vorhergehenden Kontrollgruppen festzustellen. (Tab. 4.14)

1. Orale Applikation über das Futter: (Versuch Nr. 78 - 86 Tab. 3.3. u. Tab. 4.12)

Die ED_{50} lag bei 3,6 mg/kg KGW, die ED_{90} bei 19 mg/kg KGW.

Wie aus Tabelle 4.14 ersichtlich, konnte keine signifikante Gewichtsverbesserung der Arzneimittelkontrolle gegenüber der Nullkontrolle festgestellt werden. (Tab. 4.14)

3. nach der Verabreichung von 40 mg/kg KGW lag die Mortalitätsrate bei Infektion mit einem anderen *Pasteurella haemolytica*-Stamm (1065) bei 0% gegenüber 50% bei der unbehandelten Kontrollgruppe. (Applikation über das Trinkwasser)

4. Nach Verabreichung von 37 mg/kg (110 ppm) über das Futter lag die Mortalitätsrate nach Infektion mit dem gleichen Stamm bei 0% gegenüber 50% bei der unbehandelten Kontrollgruppe.

b) Pathologisch-anatomische Veränderungen

Tote Küken wurden erst ab dem 3. Tag nach der Infektion beobachtet. Bei der Sektion wurden Nierenhyperämie und Nierenschwellung festgestellt. Außerdem wurde eine katarrhalische bis haemorrhagische Enteritis festgestellt. Am Herzen konnten makroskopisch keine Veränderungen beobachtet werden.

Die beschriebenen pathologisch-anatomischen Veränderungen wurden bei allen gestorbenen Küken festgestellt, nicht bei den getöteten überlebenden.

c) Rückisolation

Eine Rückisolation mit der Bewertung ++ - +++ gelang bei allen gestorbenen Küken. Keine Rückisolation war bei den überlebenden Tieren möglich.

4) Kontrollgruppen

Bei den Null- und Arzneimittelkontrollen wurden keine Krankheitszeichen bemerkt, auch gelang keine Isolation von irgendwelchen Krankheitskeimen.

5) Auswertung der Mittelwertskurve aller ED_{50} und ED_{90} bei oraler Applikation.

Wie aus Tabelle 4.13 und Abbildungen 9a - c ersichtlich war die Streuung der ED_{50} -Werte relativ klein, während die der ED_{90} -Werte so hoch wurde, daß im Einzelfall keine exakte Ablesung mehr möglich war.

Diskussion

Das nach experimenteller Infektion mit *E. coli* und *Salmonella typhimurium* erzeugte Krankheitsbild entspricht den Literaturangaben (GROSS, 1957; GALE & BAUGHN, 1964; STEPHENS et al., 1969; BLAUDEL, 1973; EVANS et al., 1955; SALISBURY, 1958; BIERER, 1961 und SCHALM, 1937).

Im Gegensatz zu NICOLET & FEY (1965) und HARRY (1960) konnten jedoch bei der experimentellen Infektion mit *Pasteurella haemolytica* bakteriämische Krankheitsbilder mit einer hohen Mortalität erzeugt werden.

Aus den Versuchsergebnissen geht hervor, daß die Therapie mit Bay-Va 9391 beim Geflügel nicht ohne Probleme ist. Aus den Darstellungen der Dosis-Wirkungskurven kann abgelesen werden, daß in großen Teilstücken die Kurve sehr flach verläuft.

Die Dosis-Wirkungskurve, bezogen auf Überlebende nach *E. coli*-Infektionen verläuft dabei noch wesentlich steiler als bei Salmonellen. Ein steiler Anstieg besteht bei allen Applikationsarten bei einer Wirkungssteigerung von 20 bis auf ca. 80%.

Dagegen verläuft die Dosis-Wirkungskurve bezogen auf Salmonellen wesentlich flacher (Abbildung 5 und 6a). Aus diesem flachen Kurvenverlauf wird ersichtlich, daß eine Dosissteigerung nur eine geringe Wirkungssteigerung zur Folge haben kann.

Aus der Dosis-Wirkungskurve, bezogen auf die Überlebensrate bei *Pasteurella haemolytica*, wird die hohe Wirksamkeit gegen diesen Keim offensichtlich, die Kurve steigt sehr stark

an, das heißt, bei kleiner Dosisänderung ist eine hohe Wirkungssteigerung zu erwarten (Abbildung 7 - 8). Beim Vergleich der Kurven von Abbildung 1a - 6b mit Kurven von Abbildung 7a - 8b wird der Verlaufsunterschied deutlich. Die Effektivität von Bay-Va 9391 gegen die verschiedenen Keimarten ist demnach stark verschieden. Dies widerspricht Werksangaben über eine besondere Effektivität von Bay-Va 9391 gegen Enterobacteriaceae. Andererseits läßt sich die vom Werk angegebene Wirkung von Bay-Va 9391 gegen Staphylokokken-Infektionen beim Küken durchaus mit der beobachteten Effektivität gegen *Pasteurella-haemolytica* vergleichen, wenn auch gegenüber Staphylokokken eine höhere Dosis notwendig ist. Eine therapeutische Verwendbarkeit wird außerdem durch die unterschiedliche Resistenzlage der verschiedenen geprüften *E. coli*- und Salmonellenfeldstämme beeinträchtigt (siehe Tabelle 4.5, 6, 9 und 10). Je resistenter sich ein Stamm gegenüber dem Wirkstoff verhält, desto flacher verläuft die Dosis-Wirkungskurve. Stämme mit einheitlicher in vitro-Sensibilität von 25-50 mcg/ml führen bei oraler Behandlung mit gleicher Dosis (z.B. 50 mg/kg KGW) zu einer sehr unterschiedlichen Mortalität (0 - 70%). Aus diesem Ergebnis kann gefolgert werden, daß der in vitro bestimmte Wirkungsbereich von Bay-Va 9391 keine direkte Korrelation zu dem Effekt in vivo zeigt. Eine Erklärung dafür steht noch aus. Bei Salmonellenstämmen mit einheitlicher in vitro-Sensibilität von 25 mcg/ml wird nach oraler Behandlung

mit gleicher Dosis (60 mg/kg) ebenfalls eine unterschiedliche Mortalität zwischen 5 und 40% beobachtet.

Beim Vergleich der einzelnen Dosiswirkungskurven kann zwischen den Kurven 2a - 6b eine Gemeinsamkeit in der Form festgestellt werden. Diese Kurven stellen die Beziehung zwischen den oralen Applikationsarten und der Wirkung von Bay-Va 9391 auf *E. coli*- und Salmonellenstämme dar. Die Wirkungskurve (Abbildung 1a u. 1b), die die Beziehung zwischen intraperitonealer Applikation und einer *E. coli*-Infektion darstellt, kann nicht in den Vergleich mit einbezogen werden. Wie aus den Ergebnissen ersichtlich, liegen bei intraperitonealer Applikation die notwendigen Dosen wesentlich unter den bei oraler Applikation ausreichenden Dosen. Die Ursache dürfte unter anderem die nicht vollständige Resorption des Wirkstoffes aus dem Magen-Darmtrakt sein. Diese Vermutung wird durch die von der Herstellerfirma angegebenen Blutspiegelwerte bestätigt.

Bei oraler Applikation über das Futter und Trinkwasser liegen die zu verabreichenden Wirkstoffdosen für eine ED₉₀ bei *E. coli*- und Salmonelleninfektionen, wie aus den entsprechenden Kurven ersichtlich, zwischen 60 und 70 mg/kg KGW. Eine Dosissteigerung über diese Werte hinaus ist aus toxikologischen Gründen nicht mehr möglich. Die toxische no effect-Dosis liegt nach einwöchiger Verabreichung von Bay-Va 9391 über das Futter und Trinkwasser ebenfalls zwischen 60 und 70 mg/kg KGW.

Nach den eigenen Untersuchungen kann es bei mit *E. coli* infizierten Tieren, bei einer Dosierung von 30 mg/kg KGW (einmalige Applikation in den Kropf), zu Zwischenfällen kommen. Werksangaben über die LD₅₀ bei einmaliger oraler Applikation beim Eintagsküken liegen nicht vor. Jedoch liegt sie bei 14 Tage alten Küken mit einem durchschnittlichen Gewicht von 150 g bei 535 mg/kg KGW. Beim Eintagsküken werden 120 mg/kg KGW über das Trinkwasser nicht vertragen (von 50 Küken sind 10 gestorben). Bei Verabreichung von 30 mg/kg KGW derselben Dosis, die in diesen Versuchen bei Kropfinstillationen toxisch wirkt, sterben nach Werksangaben 4 von 10 Eintagsküken nach einer Verabreichung von 10 Tagen über das Trinkwasser. Die in den vorliegenden Versuchen beobachteten Unverträglichkeitsreaktionen könnten einerseits durch eine Steigerung der Toxizität bei Kropfinstillation bedingt sein, andererseits besteht die Möglichkeit, daß beim Eintagsküken, vor allem bei kranken Tieren, die Entgiftungsfunktionen noch nicht so vollständig sind, daß eine gleichzeitige Therapie und Infektion vertragen wird. Einen weiteren Hinweis auf toxische Einflüsse gibt der Vergleich der Gewichtsentwicklung der Arzneimittelkontrollen mit der Nullkontrolle. Wie aus Tabelle 4.14 ersichtlich, werden bei Applikationen von 67 mg/kg Bay-Va 9391 über das Futter nach 7-tägiger Verabreichung keine, oder nur schwach signifikante Gewichtsverbesserungen gegenüber der Nullkontrolle festgestellt. Bei oraler Einzelapplikation von 33 mg/kg KGW in den

Kropf besteht sogar eine signifikante Gewichtsabnahme gegenüber der Nullkontrolle. Bei allen anderen Applikationsarten wird eine signifikante Gewichtsverbesserung beobachtet. Aus den Dosis-Wirkungskurven geht hervor, daß die ED_{50} bezogen auf die Überlebenden vom toxikologischen Standpunkt aus relativ niedrig ist. Der Mittelwert aller ED_{50} bei den oralen Applikationsarten liegt bei $20,34 \pm 6,55$ mg/kg KGW. Bei der endgültigen Beurteilung des therapeutischen Erfolges muß berücksichtigt werden, daß bei der vorliegenden Versuchsanordnung die experimentelle Infektion in jedem Fall auf ein Tier mit einem bereits vorhandenen hohen Blutspiegel trifft und so die Vermehrung der inokulierten Keimmenge, die ausreichend war, um 80 - 90% der Tiere zu töten, theoretisch von Anfang an gehemmt werden konnte. Bei Feldinfektionen ist zwar die Infektionsdosis geringer, doch zeigen infizierte Herden erst nach einer gewissen in vivo Keimvermehrung deutliche Krankheitssymptome. Es müssen also im Feld ebenfalls größere Keimmengen bekämpft werden können. Hierzu sind höhere Dosen als die ED_{50} erforderlich. Geht man von der Faustzahl für eine ausreichende Wirksamkeit unter Feldbedingungen ($3\text{-fache } ED_{50} = (20,34 \pm 6,55) \times 3$) aus, so gelangt man in diesem Fall zu Werten, die in etwa den ED_{90} -Werten ($56,46 \pm 27,0778$) entsprechen.

Es ergibt sich aus allen Überlegungen, daß eine ausreichende Wirkung bei der Behandlung nur mit Dosierungen zu erreichen

ist, die nahe der Verträglichkeitsgrenze liegen. Trotz dieser hohen Dosen muß wegen der unterschiedlichen Empfindlichkeit bei einzelnen Stämmen mit Therapieversagen gerechnet werden. Neben der Bewertung der Überlebensrate ist für die Geflügelhaltung auch der Rückgang pathologisch-anatomischer Veränderungen von Bedeutung. Chronisch kranke Tiere sind keine Leistungstiere und die Verhinderung der Organmanifestation bei bakteriellen Infektionen kann daher entscheidend die Leistung einer Herde beeinflussen. Die Versuchsergebnisse zeigen eindeutig, daß die Organmanifestation, nicht direkt abhängig von der Mortalitätsrate, bei steigender Dosis schnell abnimmt. Die Dosis-Wirkungskurven liegen entsprechend steiler im Raum. Im Gegensatz dazu ist die Rückisolationsrate bei *E. coli* und Salmonellen bei höchsten Dosen niemals Null. Dies entspricht der Erfahrung, daß die Chemotherapie nicht zur Keimelimination im Bestand führt.

Während *E. coli*- und Salmonellen-Infektionen ziemlich gleichartig erfaßt werden, liegen die Verhältnisse bei *Pasteurella haemolytica* anders. Die ED_{50} wird schon bei 6,4 mg/kg KGW bei oraler Applikation über das Trinkwasser und Futter erreicht. Pathologisch-anatomische Veränderungen sind nur bei gestorbenen Küken nachweisbar, die Überlebenden sind ohne jegliche makroskopisch sichtbaren Veränderungen. Unerwarteterweise gelang auch keine Rückisolierung bei überlebenden Tieren.

Neben der hohen Empfindlichkeit von *Pasteurella haemolytica* gegen dieses Chemotherapeutikum muß die Ursache darin gesucht werden, daß dieser Keim nicht stark an das Huhn angepaßt ist, da er als typischer Bewohner im Wiederkäuer im heterogenen Wirt nicht so gut haftet.

Abschließend kann festgestellt werden, daß Bay-Va 9391 gegen *Pasteurella haemolytica* in der notwendigen Dosis bedenkenlos eingesetzt werden kann und als hoch wirksam zu betrachten ist. Bei Salmonellen- und *E. coli*-Infektionen kann eine ausreichende Wirkung erst mit hohen Dosen erwartet werden, die bei Verwendung über 7 Tage an der toxischen Grenze liegen. Die Toxizität äußert sich in diesen Dosisbereichen allerdings nur in einer gewissen Wachstumsdepression beim Küken, die reversibel ist. In wie weit es beim erwachsenen Huhn zu Störungen kommt (z.B. Legeleistungsrückgang) muß in weiteren Versuchen geprüft werden. Im Feld muß deshalb von Fall zu Fall in Erwägung gezogen werden, in wie weit die auf Grund von Unverträglichkeit zu erwartenden Störungen toleriert werden können. Da nicht alle Stämme gleicherweise empfindlich sind, ist eine strenge Indikation erforderlich. Eine vollständige Keimelimination aus einem infizierten Bestand ist jedoch bei *E. coli*- und Salmonelleninfektionen in keinem Fall zu erwarten. Vor Anwendung in der Massentierhaltung müßte selbstverständlich auch die Ausscheidung bekannt sein, damit die notwendigen Absetzfristen eingehalten werden können.

Zusammenfassung

Die Wirksamkeit von Bay-Va 9391 gegen künstliche *E. coli*-, *Salmonella typhimurium* und *Pasteurella haemolytica*-Infektionen beim Eintagshähnchen wurde untersucht. Eine ausreichende Wirkung gegen *E. coli* und *Salmonellen* wurde bei Applikation über das Trinkwasser und Futter mit ca. 60 mg/kg KGW festgestellt. Der Einsatz von Bay-Va 9391 bei diesen Infektionen ist jedoch problematisch, da die wirksamen Dosen nahe an der Verträglichkeitsgrenze liegen. Außerdem gibt es bei diesen Keimarten zahlreiche Keime mit einer in vitro Resistenz gegen Bay-Va 9391. Anders kann die Wirksamkeit bei *Pasteurella haemolytica* beurteilt werden. Eine ausreichende Wirkung wurde bei 18 mg/kg KGW festgestellt.

Bei verträglichen Dosen erzeugt Bay-Va 9391 einen wachstumsstimulierenden Effekt bei Eintagsküken.

Summary

The efficacy of Bay-Va 9391 against experimental *E. coli*-, *Salmonella typhimurium* and *Pasteurella haemolytica*-infections was tested in day-old chicks. A sufficient action against *E. coli* and *Salmonella* was seen at a dose of 60 mg/kg body-weight, when given in the drinking water or feed. The use of Bay-Va 9391 in these infections is rather problematic, because the efficient dose is approaching the limits of compatibility. In addition among the bacteria species tested, there are numerous strains with a in vitro resistance against Bay-Va 9391. In contrast to these results the efficacy against *Pasteurella haemolytica* was different. A sufficient action was determined by administration of 18 mg/kg body-weight. The administration of a compatible dose of Bay-Va 9391 resulted in a growth stimulating effect in day old chicks.

Tabelle 3.1.

Für die Versuche ausgewählte E.coli-Stämme

Stamm	MHK (Bay-Va 9391)	Tierart	Pathogenitätsgrad	pathol.anat. Besonderheiten	Antigenformel
445/70	12,5mcg/ml	Huhn	hochpathogen	Nierenveränderungen	071 K?
816/70	12 mcg/ml	Huhn	hochpathogen	Nierenveränderungen	091 H28
418/70	12,5-25mcg	Huhn	hochpathogen	Nierenveränderungen	011 K- H7
413/70	50 mcg/ml	Huhn	hochpathogen	Nierenveränderungen	029 H25
573/70	50 mcg	Huhn	hochpathogen	Nierenveränderungen	083 K? H16
512/70	50 mcg/ml	Küken	hochpathogen	Nierenveränderungen	0153 H4
460/70	25-50 mcg	Pute	hochpathogen	Nierenveränderungen	02 K1 H-

Für die Versuche ausgewählte *Salmonella typhimurium*-Stämme

Stämme	MHK (Bay-Va 9391)	Tierart	Pathogenitätsgrad	Antigenformel
1973/73	25 mcg/ml	Ente	hochpathogen	01,4,12 Hi: 1,2
2188/73	25 mcg/ml	Nymphensittich	hochpathogen	01,4,12 Hi: 1,2
1816/73	25 mcg/ml	Taube	hochpathogen	01,4,12 Hi: 1,2
2313/73	25 mcg/ml	Graupapagei	hochpathogen	01,4,12 Hi: 1,2
1807/73	25 mcg/ml	Taube	hochpathogen	01,4,12 Hi: 1,2

Tabelle 3. 3.

Gewählte Stämme, Dosen, Applikationsarten, Versuchsdauer und Tierzahl

Gruppe	Stamm	Dosis	Applikationsart	Tage	Tierzahl
1	E.coli,445/70	0		5	30
2	E.coli,445/70	3mg/kg	intraperitoneal	5	30
3	E.coli,445/70	6mg/kg	intraperitoneal	5	30
4	E.coli,445/70	9mg/kg	intraperitoneal	5	30
5	E.coli,445/70	12mg/kg	intraperitoneal	5	30
6	E.coli,445/70	15mg/kg	intraperitoneal	5	30
7	E.coli,445/70	18mg/kg	intraperitoneal	5	30
8	_____	18mg/kg	intraperitoneal	5	30
9	_____	_____	_____	5	30
10	E.coli,445/70	_____	_____	5	20
11	E.coli,445/70	18mg/kg	in den Kropf	5	20
12	E.coli,445/70	21mg/kg	in den Kropf	5	20
13	E.coli,445/70	24mg/kg	in den Kropf	5	20
14	E.coli,445/70	27mg/kg	in den Kropf	5	20
15	E.coli,445/70	30mg/kg	in den Kropf	5	20
16	E.coli,445/70	33mg/kg	in den Kropf	5	20
17		33mg/kg	in den Kropf	5	20
18	_____	_____	_____	5	20
19	E.coli,445/70	_____	_____	7	20
20	E.coli,445/70	24mg/kg	Trinkwasser	7	20
21	E.coli,445/70	27mg/kg	Trinkwasser	7	20

Gruppe	Stamm	Dosis	Applikationsart	Tage	Tierzahl
2	E.coli,445/70	30mg/kg	Trinkwasser	7	20
3	E.coli,445/70	33mg/kg	Trinkwasser	7	20
4	E.coli,445/70	36mg/kg	Trinkwasser	7	20
5	E.coli,445/70	39mg/kg	Trinkwasser	7	20
6		39mg/kg	Trinkwasser	7	20
7	_____	_____	_____	7	20
8	E.coli,445/70	_____	_____	7	20
9	E.coli,445/70	17mg/kg	Futter	7	20
10	E.coli,445/70	27mg/kg	Futter	7	20
11	E.coli,445/70	37mg/kg	Futter	7	20
12	E.coli,445/70	47mg/kg	Futter	7	20
13	E.coli,445/70	57mg/kg	Futter	7	20
14	E.coli,445/70	67mg/kg	Futter	7	20
15	_____	67mg/kg	Futter	7	20
16	_____	_____	_____	7	20
17	E.coli,418/70	50mg/kg	Trinkwasser	7	20
18	E.coli,512/70	50mg/kg	Trinkwasser	7	20
19	E.coli,460/70	50mg/kg	Trinkwasser	7	20
20	E.coli,816/70	50mg/kg	Trinkwasser	7	20
21	E.coli, 418/70	67mg/kg	Futter	7	20
22	E.coli,816/70	67mg/kg	Futter	7	20
23	E.coli,512/70	67mg/kg	Futter	7	20
24	E.coli,460/70	67mg/kg	Futter	7	20

Gruppe	Stamm	Dosis	Applikationsart	Wage	Tierzahl
45	S.typhimur.1973	_____	_____	7	20
46	S.typhimur.1973	20mg/kg	Trinkwasser	7	20
47	S.typhimur.1973	30mg/kg	Trinkwasser	7	20
48	S.typhimur.1973	40mg/kg	Trinkwasser	7	20
49	S.typhimur.1973	50mg/kg	Trinkwasser	7	20
50	S.typhimur.1973	60mg/kg	Trinkwasser	7	20
51	_____	60mg/kg	Trinkwasser	7	20
52	_____	_____	_____	7	20
53	S.typhimur.1973	_____	_____	7	20
54	S.typhimur.1973	17mg/kg	Futter	7	20
55	S.typhimur.1973	27mg/kg	Futter	7	20
56	S.typhimur.1973	37mg/kg	Futter	7	20
57	S.typhimur.1973	47mg/kg	Futter	7	20
58	S.typhimur.1973	57mg/kg	Futter	7	20
59	S.typhimur.1973	67mg/kg	Futter	7	20
60	_____	67mg/kg	Futter	7	20
61	_____	_____	_____	7	20
62	S.typhimur.2188	60mg/kg	Trinkwasser	7	20
63	S.typhimur.1816	60mg/kg	Trinkwasser	7	20
64	S.typhimur.2313	60mg/kg	Trinkwasser	7	20
65	S.typhimur.1807	60mg/kg	Trinkwasser	7	20
66	S.typhimur.2188	67mg/kg	Futter	7	20
67	S.typhimur.1816	67mg/kg	Futter	7	20
68	S.typhimur.2313	67mg/kg	Futter	7	20
69	S.typhimur.1807	67mg/kg	Futter	7	20

Gruppe	Stamm	Dosis	Applikationsart	Tage	Tiere
70	Past.haem.467	_____	_____	9	20
71	Past.haem.467	20mg	Trinkwasser	9	20
72	Past.haem.467	30mg/kg	Trinkwasser	9	20
73	Past.haem.467	40mg/kg	Trinkwasser	9	20
74	Past.haem.467	50mg/kg	Trinkwasser	9	20
75	Past.haem.467	60mg/kg	Trinkwasser	9	20
76	_____	60mg/kg	Trinkwasser	9	20
77	_____	_____	_____	9	20
78	Past.haem.467	_____	_____	9	20
79	Past.haem.467	17mg/kg	Futter	9	20
80	Past.haem.467	27mg/kg	Futter	9	20
81	Past.haem.467	37mg/kg	Futter	9	20
82	Past.haem.467	47mg/kg	Futter	9	20
83	Past.haem.467	57mg/kg	Futter	9	20
84	Past.haem.467	67mg/kg	Futter	9	20
85	_____	67mg/kg	Futter	9	20
86	_____	_____	_____	9	20
87	Past.haem.1065	37mg/kg	Futter	9	20
88	Past.haem.1065	40mg/kg	Trinkwasser	9	20

Tabelle 4.1.

Gruppe 1-9: Wirksamkeit von Bay-Va 9391 bei E.coli-Infektion; Applikation intraperitoneal

Gruppe	Körpergewicht in g	Mortalität in %	Pathol.anat. Veränderungen in %	Rückisolation in %
1) infiziert unbehandelt	41	93,4	76	97
2) infiziert behandelt: 3mg/kg Kgw	42,2	46,7	21	65
3) infiziert behandelt: 6mg/kg Kgw	47,6	10	5	46
4) infiziert behandelt: 9mg/kg Kgw	54	3,4	—	31
5) infiziert behandelt: 12mg/kg Kgw	54,5	—	—	18
6) infiziert behandelt: 15mg/kg Kgw	54,2	—	—	13
7) infiziert behandelt: 18mg/kg Kgw	54,6	—	—	6
8) nicht infiziert behandelt: 18mg/kg Kgw	54,3	—	—	—
9) nicht infiziert unbehandelt	57,8	—	—	—

Tabelle 4.2.

Gruppe 10-18: Wirksamkeit von Bay-Va 9391 bei E.coli-Infektion; Applikation in den Kropf

Gruppe	Körpergewicht in g	Mortalität in %	Pathol.anat. Veränderungen in %	Rückisolation in%
10)infiziert unbehandelt	38,6	90	100	100
11)infiziert behandelt: 9mg/kg Kgw	42,3	35	25	90
12)infiziert behandelt: 21mg/kg Kgw	44,8	25	20	75
13)infiziert behandelt: 24mg/kg Kgw	47,3	10	15	55
14)infiziert behandelt: 27mg/kg Kgw	49,8	—	—	35
15)infiziert behandelt: 30mg/kg Kgw	46,2	5	5	30
16)infiziert behandelt: 33mg/kg Kgw	44,3	50	60	30
17)nicht infiziert behandelt: 33mg/kg Kgw	49,2	—	—	—
18)nicht infiziert unbehandelt	55,3	—	—	—

Tabelle 4.5.

Gruppe 19-27: Wirksamkeit von Bay-Va 9391 bei E.coli-Infektionen; Applikation über das Trinkwasser

Gruppe	Körpergewicht in g	Mortalität in %	Pathol.anat. Veränderungen	Rückisolation in %
19) infiziert unbehandelt	40,2	95	95	100
20) infiziert behandelt: 24mg/kg Kgw	43,6	30	10	55
21) infiziert behandelt: 27mg/kg Kgw	46,8	25	5	50
22) infiziert behandelt: 30mg/kg Kgw	57,6	20	—	40
23) infiziert behandelt: 33mg/kg Kgw	59,2	15	—	30
24) infiziert behandelt: 36mg/kg Kgw	59,8	10	—	25
25) infiziert behandelt: 39mg/kg Kgw	59,6	5	—	15
26) nicht infiziert behandelt: 39mg/kg Kgw	61,8	—	—	—
27) nicht infiziert unbehandelt	59,6	—	—	—

1
2
1

Tabelle 4.4.

Gruppe 28-37: Wirksamkeit von Bay-Va 9301 bei E.coli-Infektion; Applikation über das Futter

Gruppe	Körpergewicht in g	Mortalität in %	Pathol.anat. Veränderungen	Rückisolation in %	
28) infiziert unbehandelt	39,7	90	95	95	
29) infiziert behandelt: 17mg/kg Kgw	45,6	70	85	80	
30) infiziert behandelt: 27mg/kg Kgw	44,8	50	65	65	
31) infiziert behandelt: 37mg/kg Kgw	52,6	40	50	55	t un t
32) infiziert behandelt: 47mg/kg Kgw	53,3	30	30	45	
33) infiziert behandelt: 57mg/kg Kgw	53,7	20	20	40	
34) infiziert behandelt: 67mg/kg Kgw	53,2	10	5	20	
35) nicht infiziert behandelt: 67mg/kg Kgw	59,3	—	—	—	
36) nicht infiziert unbehandelt	58,6	—	—	—	

Tabelle 4.5.

Gruppe 37-40: Prüfung von 50 mg/kg Bay-Va 9591 gegen verschiedene E.coli-Stämme
Applikation über das Trinkwasser

Stamm	Mortalität (behandelt) in %	Mortalität (unbehandelt) in %	Pathol.anat. Veränderungen (behandelt) in %	Pathol.anat. Veränderungen (unbehandelt) in %	Rekultivation (behandelt) in %	Rekultivation (unbehandelt) in %
37 418/70 MHK 50 mcg/ml	—	80	—	90	10	100
38 512/70 MHK 50 mcg/ml	70	80	80	90	100	100
39 460/70 MHK 100 mcg/ml	5	80	5	85	15	95
40 816/70 MHK 50 mcg/ml	—	85	—	80	10	95

Tabelle 4. 6.

Gruppe 41-44: Prüfung von 67mg/kg Bay-Va 9391 gegen verschiedene E.coli-Stämme
Applikation über das Futter

Stamm	Mortalität (behandelt) in %	Mortalität (unbehandelt) in %	Pathol.anst. Veränderungen (behandelt) in %	Pathol.anst. Veränderungen (unbehandelt) in %	Rückisolation (behandelt) in %	Rückisolation (unbehandelt) in %
11 HK 50 mg/ml	10	80	15	95	100	100
12 HK 25 mg/ml	10	80	5	90	90	100
13 HK 50 mg/ml	75	80	90	90	100	--
14 HK 50 mg/ml	60	80	40	75	80	100

1
2
3
4

Tabelle 4.7.

Gruppe 45 52:Wirksamkeit von Bay-Va 9301 bei Salmonella-Infektionen; Applikationen über das Trinkwasser

Gruppe	Körpergewicht in g	Mortalität in %	Pathol.anat. Veränderungen in %	Rückisolation Ver. in %
45)infiziert unbehandelt	37,1	95	100	100
46)infiziert behandelt:20mg/kg Kgw	48,3	45	60	60
47)infiziert behandelt:30mg/kg Kgw	51,9	35	25	45
48)infiziert behandelt:40mg/kg Kgw	52,8	30	15	40
49)infiziert behandelt:50mg/kg Kgw	53,3	20	10	30
50)infiziert behandelt:60mg/kg Kgw	53,6	15	5	25
51)nicht infiziert behandelt:60mg/kg Kgw	5,2	—	—	—
52)nicht infiziert unbehandelt	60,8	—	—	—

1
5
6
8

Tabelle 4.8.

Gruppe 53-1: Wirksamkeit von Pen-Va 9301 bei Salmonella-Infektionen; Applikation über das Futter

Gruppe	Körpergewicht in g	Mortalität in %	Pathol.anat. Veränderungen in %	Rückisolation in %
53) infiziert unbehandelt	35,2	95	100	100
54) infiziert behandelt: 17mg/kg Kgw	50,2	40	70	60
55) infiziert behandelt: 37mg/kg Kgw	51,6	30	45	45
56) infiziert behandelt: 37mg/kg Kgw	53,1	25	35	35
57) infiziert behandelt: 47mg/kg Kgw	53,6	20	20	30
58) infiziert behandelt: 67mg/kg Kgw	54,1	15	15	25
59) infiziert behandelt: 67mg/kg Kgw	54,7	10	10	20
60) nicht infiziert behandelt: 67mg/kg Kgw	63,2	—	—	—
61) nicht infiziert unbehandelt	63,0	—	—	—

Tabelle 4. 9.

Gruppe 62-65: Prüfung von 60mg/kg Bay-VA 9391 gegen verschiedene Salmonellenstämme
Applikation über das Trinkwasser

Stamm	Mortalität (behandelt) in %	Mortalität (unbehandelt) in %	Pathol.anat. Veränderungen (behandelt) in %	Pathol.anat. Veränderungen (unbehandelt) in %	Rückisolation (behandelt) in %	Rückisolation (unbehandelt) in %
62						
2188						
MHK 25 mcg/ml	10	90	10	100	10	100
63						
1816						
MHK 25mcg/ml	5	90	--	100	--	100
64						
2313						
MHK 25mcg/ml	15	95	15	100	35	100
65						
1807						
MHK 50mcg/ml	40	90	40	100	65	100

Tabelle A.10.

Gruppe 66-69: Prüfung von 67 mg/kg Bay-Va 9504 gegen verschiedene Salmonellenstämme
Applikation über das Futter

Stamm	Mortalität (behandelt) in %	Mortalität (unbehandelt) in %	Pathol.anat. Veränderungen (behandelt)	Pathol.anat. Veränderungen (unbehandelt)	Rückisolation (behandelt) in %	Rückisolation (unbehandelt) in %
66						
2188						
MHK 25 mcg/ml	5	90	5	100	15	100
67						
1816						
MHK 25 mcg/ml	5	90	—	100	15	100
68						
2313						
MHK 25 mcg/ml	10	90	5	100	20	100
69						
1807						
MHK 50 mcg/ml	35	90	40	100	60	100

Tabelle 4.11

Gruppe 70 - 77 Wirksamkeit von Bay-Va 9391 gegen *Pasteurella haemolytica*-Infektion: Applikation über das Trinkwasser

Gruppe	Körpergewicht (g)	Mortalität in %	Pathol.anat. Veränderungen in %	Rekultivation in %
70) infiziert unbehandelt	48,3	90	90	90
71) infiziert behandelt: 20mg/kg KGW	51,4	10	10	10
72) infiziert behandelt: 30mg/kg KGW	55,6	5	5	5
73) infiziert behandelt: 40mg/kg KGW	52,8	-	-	-
74) infiziert behandelt: 50mg/kg KGW	53,7	-	-	-
75) infiziert behandelt: 60mg/kg KGW	55,2	-	-	-
76) nicht infiziert behandelt: 60mg/kg KGW	55,8	-	-	-
77) nicht infiziert unbehandelt	51,6	-	-	-

Tabelle 4.12

Gruppe 78- 86: Wirksamkeit von Bay-Va 9391 gegen *Pasteurella haemolytica*-Infektion† Applikation über das Futter

Gruppe	Körpergewicht in g	Mortalität in %	Pathol.anat. Veränderungen in %	Rückisolation in %
78) infiziert unbehandelt	41,8	85	85	85
79) infiziert behandelt: 17mg/kg Kgw	52,1	10	10	10
80) infiziert behandelt: 27mg/kg Kgw	53,2	5	5	5
81) infiziert behandelt: 37mg/kg Kgw	53,8	—	—	—
82) infiziert behandelt: 47mg/kg Kgw	54,3	—	—	—
83) infiziert behandelt: 57mg/kg Kgw	54,7	—	—	—
84) infiziert behandelt: 67mg/kg Kgw	55,8	—	—	—
85) nicht infiziert behandelt: 67mg/kg Kgw	55,6	—	—	—
86) nicht infiziert unbehandelt	53,7	—	—	—

Tabelle 4.13

Mittelwerte aller ED₅₀- und ED₉₀- Werte bei oralen Applikationsarten (Kropf, Trinkwasser, Futter)

Parameter	ED ₅₀	ED ₉₀
Mortalität	20,34 ± 6,55	56,46 ± 27,0778
pathol.anat. Veränderungen	19,5750 ± 11,0990	42,1750 ± 24,9816
Rückisolation	27,6 ± 5,8172	71,3 ± 44,2699

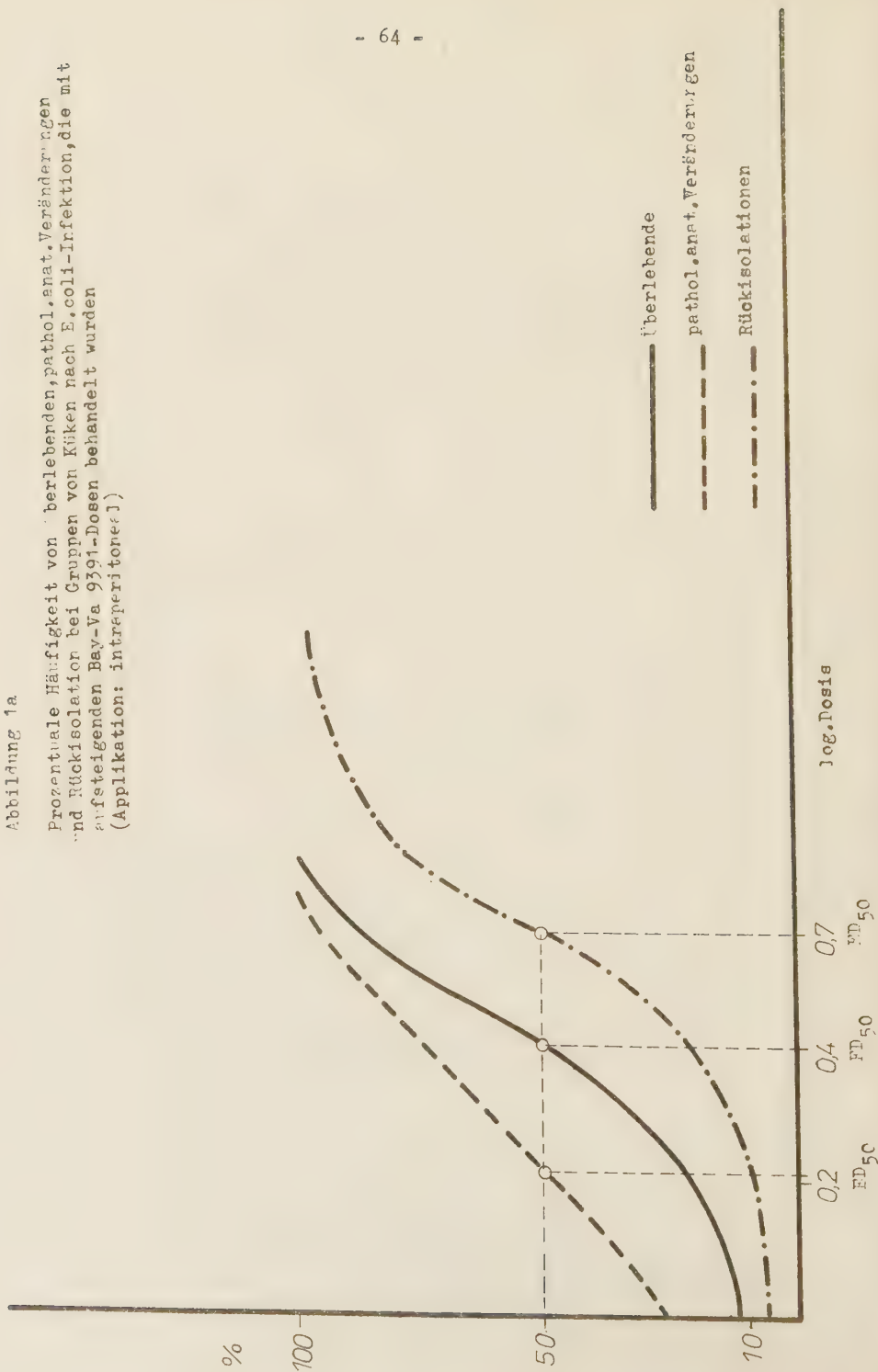
Tabelle 4.14

Vergleich der Mittelwerte der Körpergewichte von Arzneimittelkontrolle und Nullkontrolle

Gruppe	$\bar{X}$	t	p	signifikanter Gewichtsunterschied
8 und 9	53,33 $\pm$ 0,34	3,58	1%	hochsignifikant
17 und 18	52,07 $\pm$ 0,38	-3,4482	1%	hochsignifikantes Mindergewicht
26 und 27	62,74 $\pm$ 1,52	3,5007	1%	hochsignifikant
35 und 36	59,89 $\pm$ 1,94	2,5699	5%	schwachsignifikant
51 und 52	63,49 $\pm$ 0,7908	7,6	1%	hochsignifikant
60 und 61	63,41 $\pm$ 0,5536	0,5536	-	nicht signifikant
76 und 77	53,795 $\pm$ 1,1927	3,5365	1%	hochsignifikant
85 und 86	54,47 $\pm$ 0,98	1,5170	1%	nicht signifikant

Abbildung 1a

Prozentuale Häufigkeit von überlebenden, pathol. anat. Veränderungen und Rückisolation bei Gruppen von Küken nach E.coli-Infektion, die mit aufsteigenden Bay-Va 9391-Dosen behandelt wurden (Applikation: intraperitoneal)



Prozentuale Häufigkeit von überlebenden, pathol. anat. Veränderungen
Rückisolation bei Gruppen von Küken nach *E. coli*-Infektion, die mit
aufsteigenden Bay-Va 9391-Dosen behandelt wurden, im Probitnetz

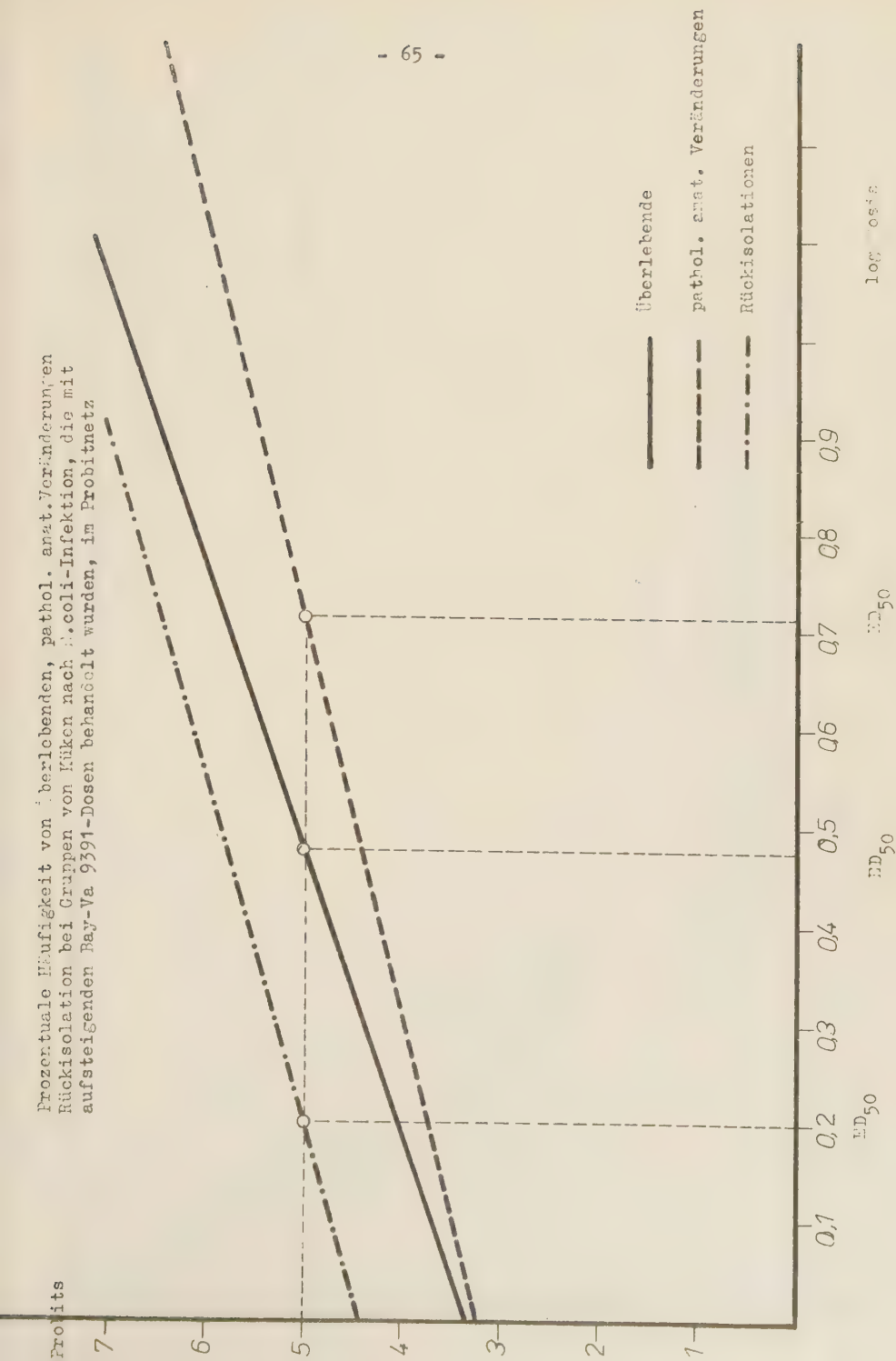
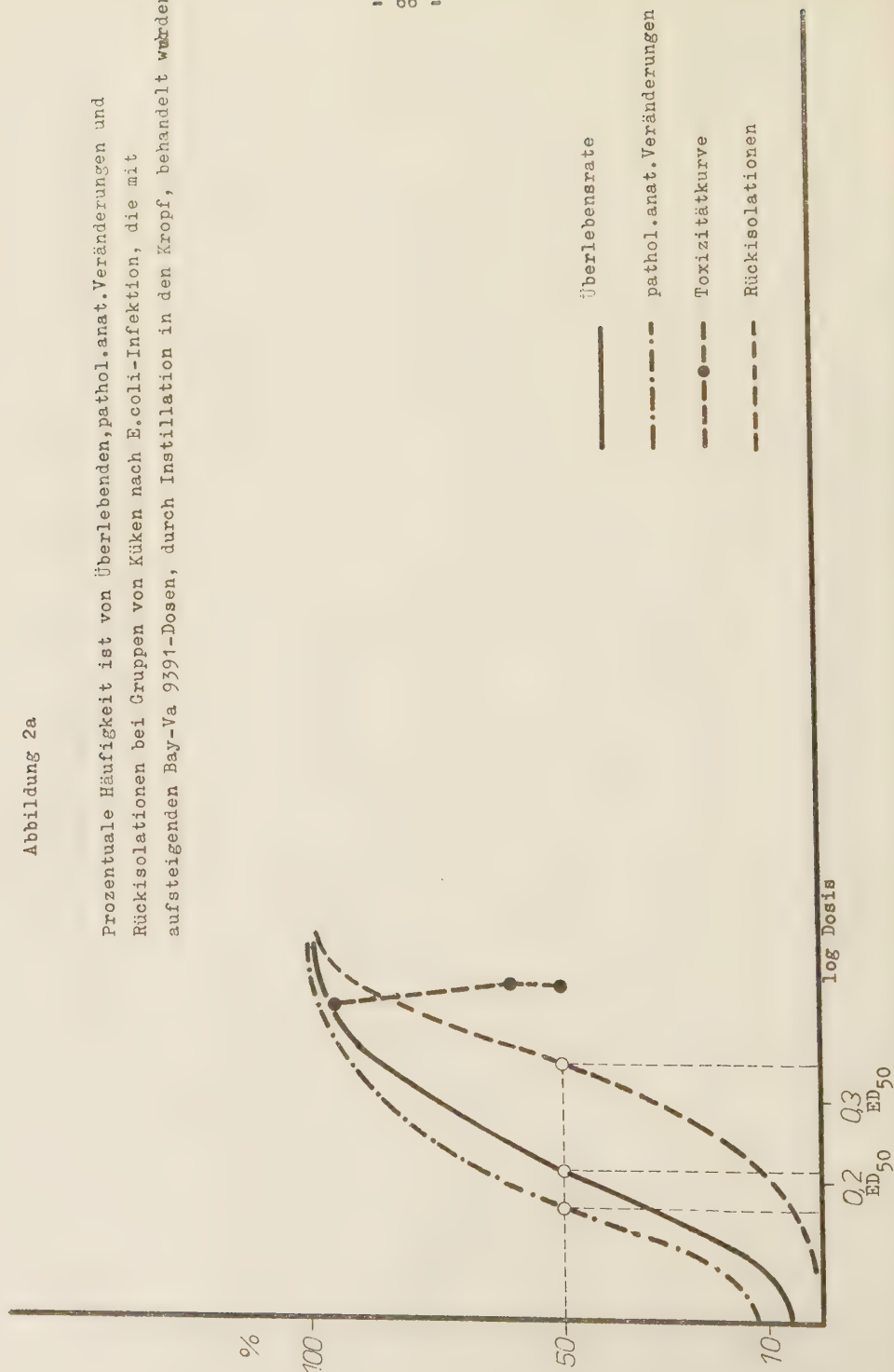


Abbildung 2a

Prozentuale Häufigkeit ist von Überlebenden, pathol.anat.Veränderungen und Rückisolationen bei Gruppen von Küken nach E.coli-Infektion, die mit aufsteigenden Bay-Va 9391-Dosen, durch Instillation in den Kropf, behandelt wurden



Prozentuale Häufigkeit von Überlebenden, pathol. anat. Veränderungen, Rückisolationen bei Gruppen von Mäusen nach *E. coli*-Infektionen, die mit aufsteigenden Bay-Va 9991-Tosen behandelt wurden, im Probitnetz (Applikationsart: Instillation in den Kropf)

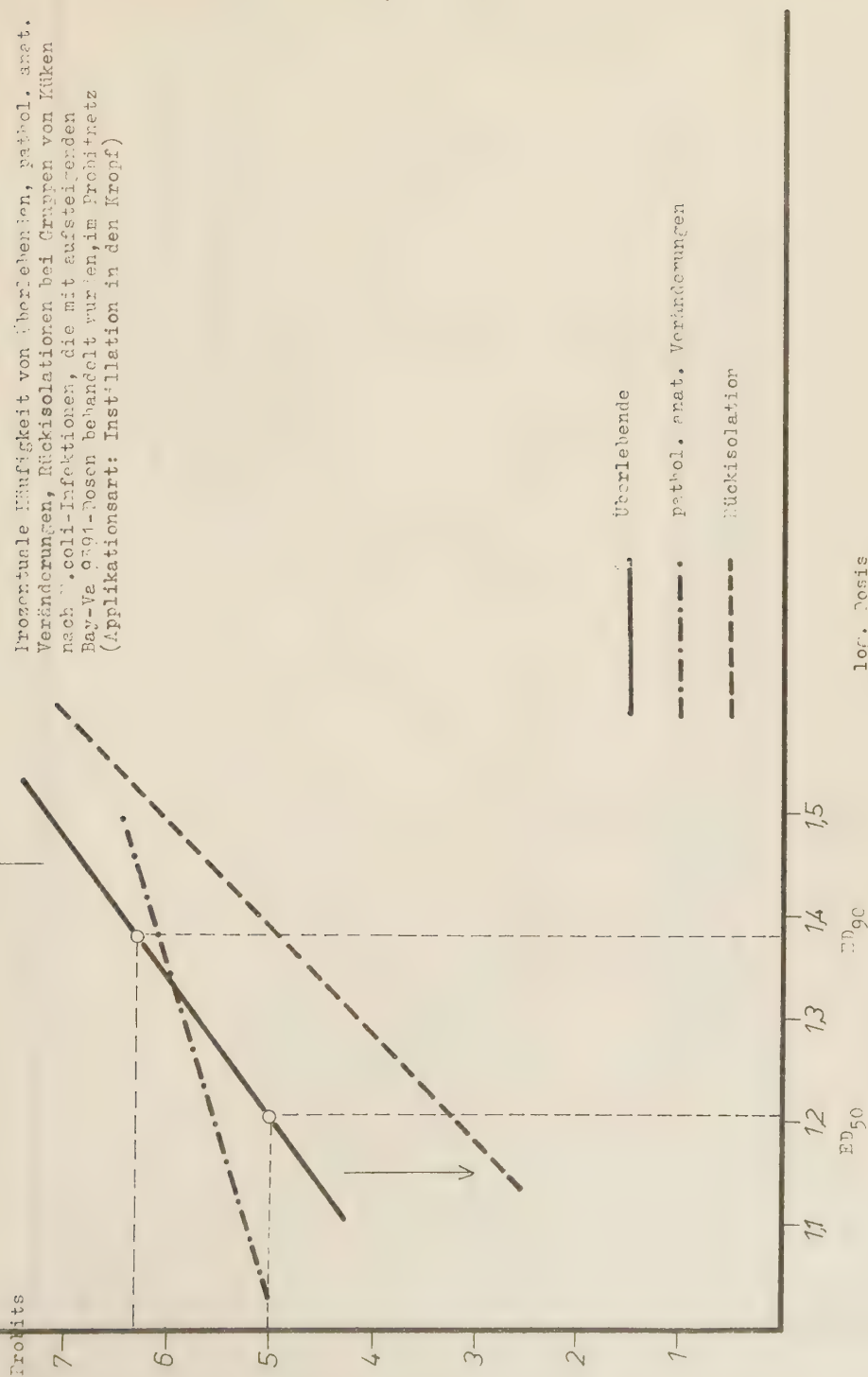
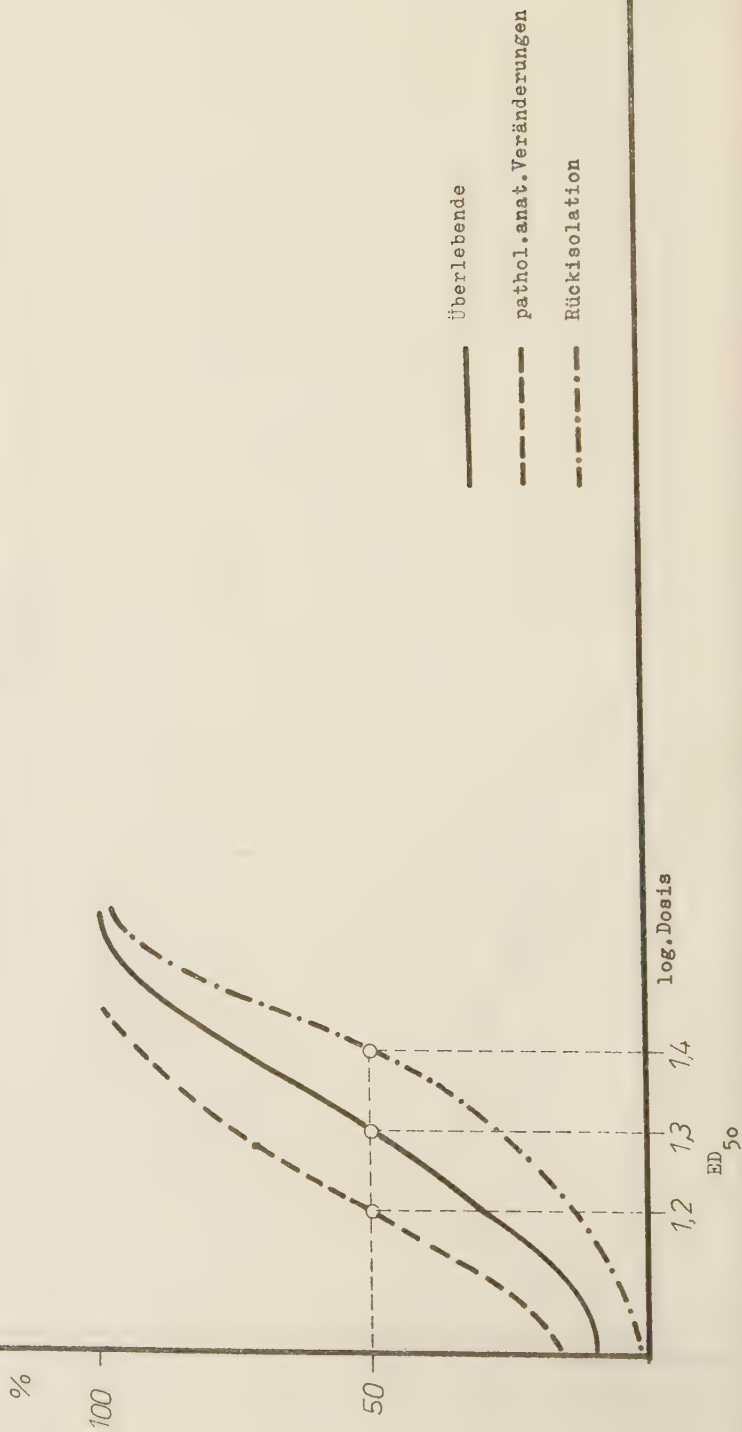
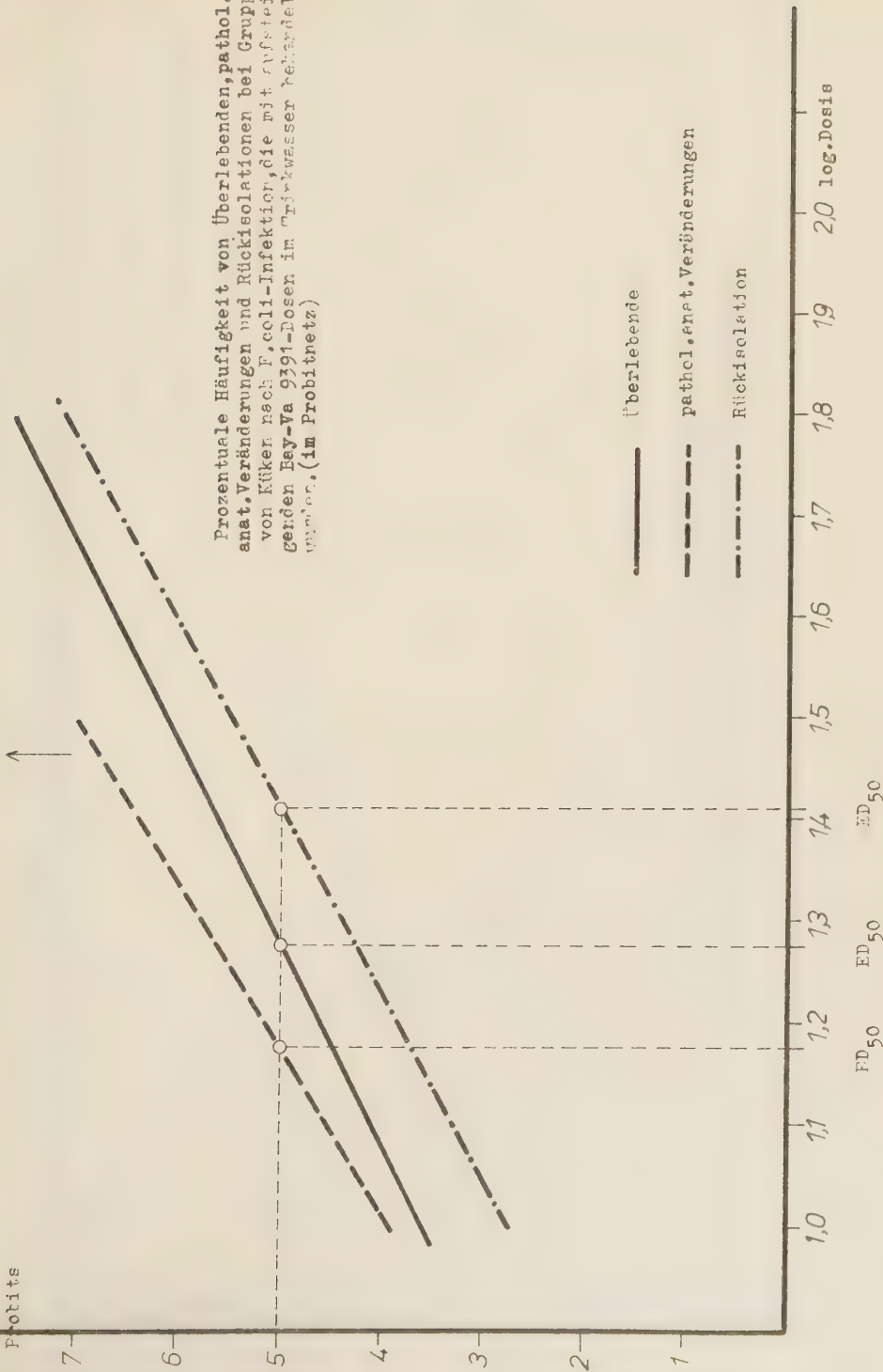


Abbildung 3a

Prozentuale Häufigkeit von Überlebenden, pathol. anat. Veränderungen und Rückisolationen bei Gruppen von Küken nach E.coli-Infektionen, die mit aufsteigenden Bay-Va 9391-Dosen im Trinkwasser behandelt wurden



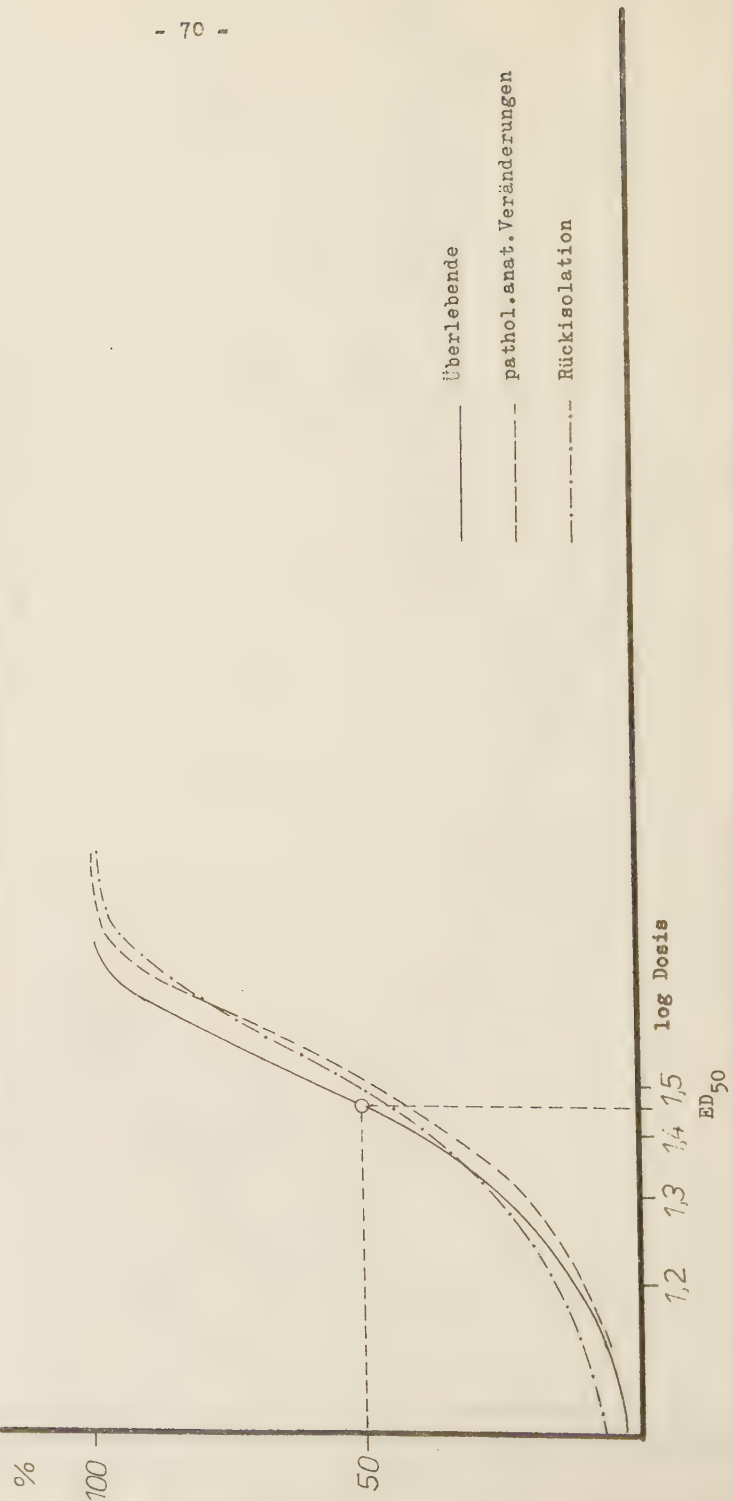
Probits



Prozentuale Häufigkeit von Überlebenden, pathol. anat. Veränderungen und Rückisolationen bei Gruppen von Küken nach *F. coli*-Infektion, die mit ansteigenden Bay-Va 9391-Dosen im Trinkwasser behandelt wurden. (im Probitnetz)

Abbildung 4a

Prozentuale Häufigkeit von Überlebenden, pathol. anat. Veränderungen und Rückisolation bei Gruppen von Küken nach E.coli-Infektion, die mit aufsteigenden Bay-Va 9391-Dosen im Futter behandelt wurden



Prozentuale Häufigkeit von überlebenden, nat'ol. anat. Veränderungen
Rückisolation bei Gruppen von Küken nach E.coli-Infektion, die
mit aufsteigenden Bay-Ya 9591-Dosen im Futter behandelt
wurden, in Probitnetz

Probits

7

6

5

4

3

2

1

überlebende

nat'ol. anat. Veränderungen

Rückisolation

1,0

1,1

1,2

1,3

1,4

1,5

1,6

1,7

1,8

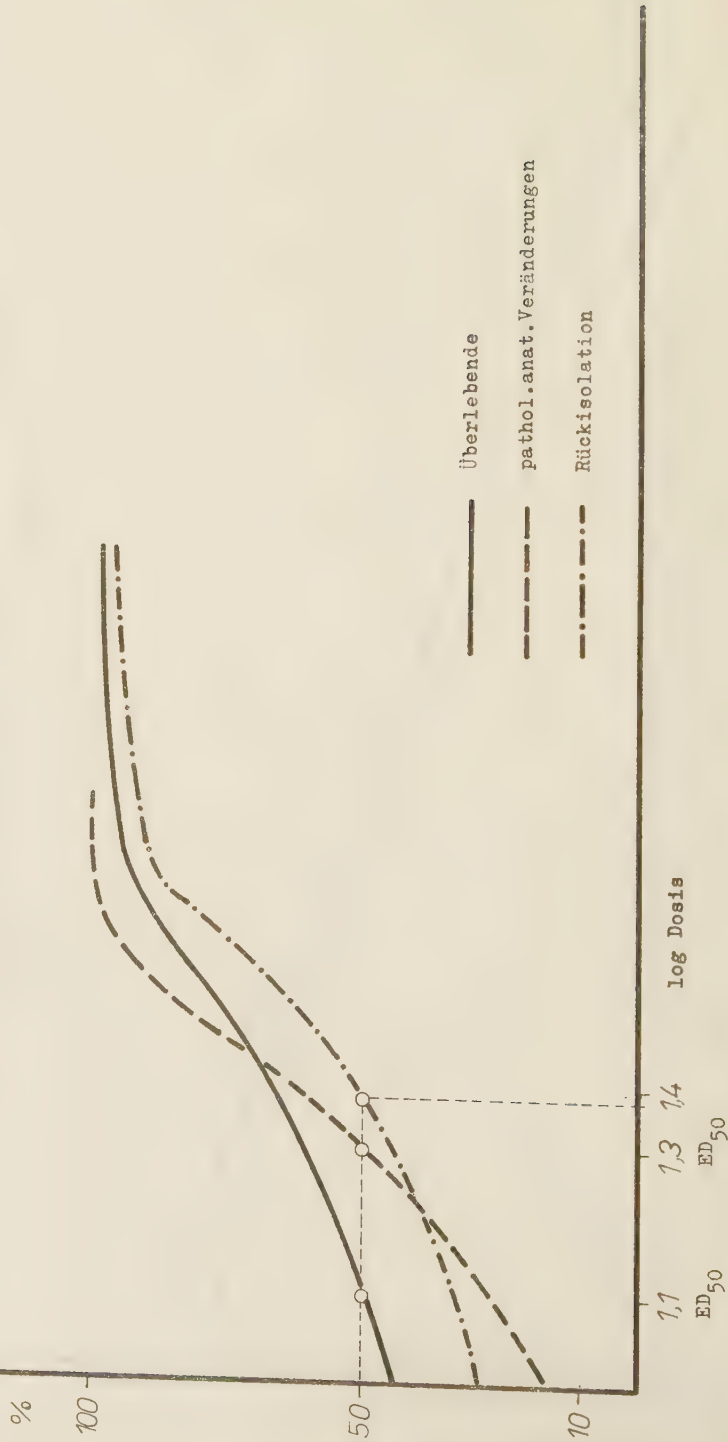
1,9

ED₅₀

log. Dosis

Abbildung 5a

Prozentuelle Häufigkeit von Überlebenden, pathol.anat.Veränderungen und Rückisolation bei Gruppen von Küken nach Salmonellen-Infektion, die mit aufsteigenden Bay-Va 9391-Dosen im Trinkwasser behandelt wurden



Prozentuale Häufigkeit von "überlebenden, pathol. anat. Veränderungen, Rückisolationen bei Gruppen von Mäusen nach Salmonelleninfektion, die mit aufsteigenden Bay-Va 9391-Dosen im Trinkwasser behandelt wurden. (im Probitnetz)

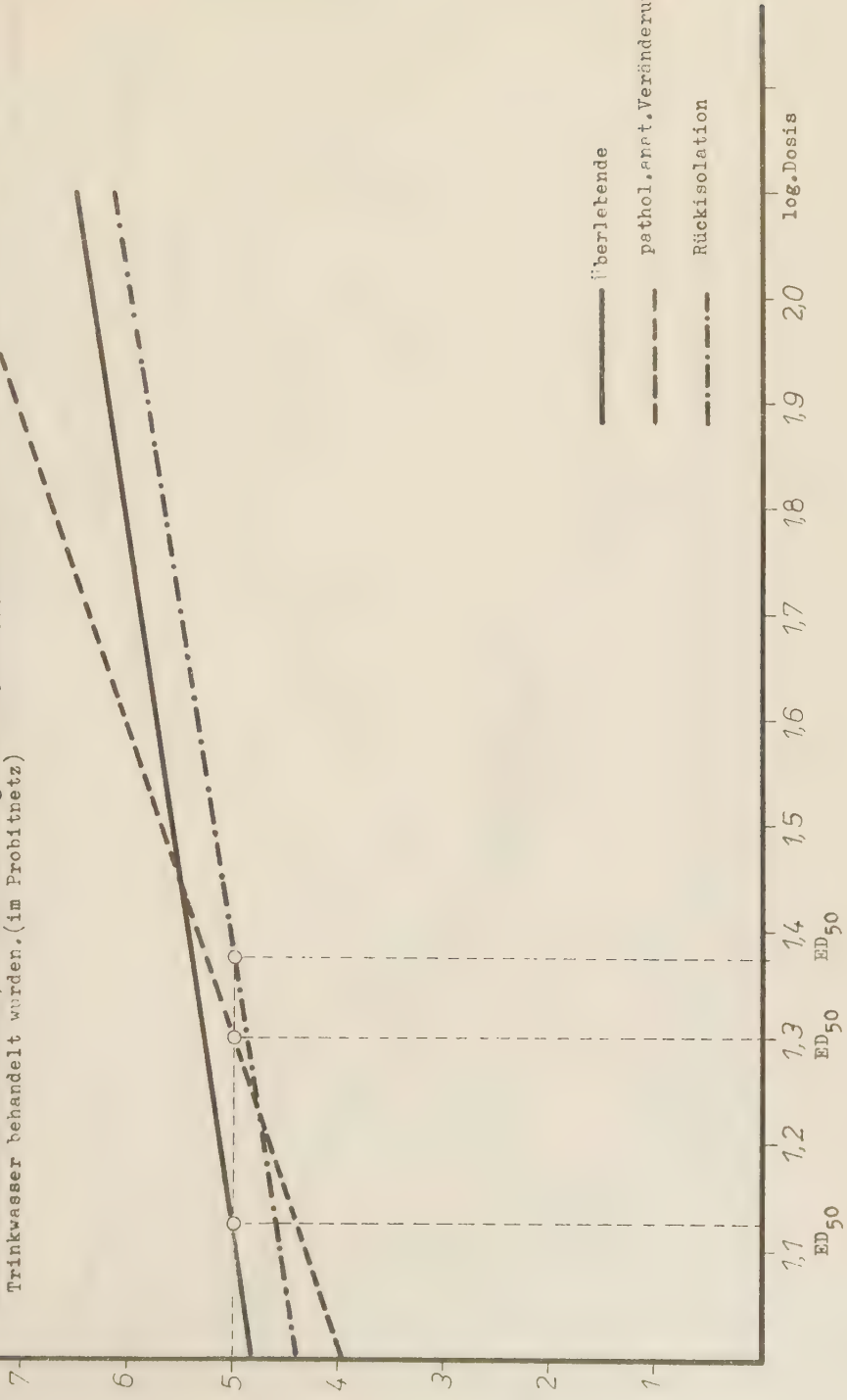


Abbildung 6a

Prozentuale Häufigkeit von Überlebenden, pathol. anat. Veränderungen und Rückisolationen bei Gruppen von Kücken nach Salmonellen-Infektionen, die mit aufsteigenden log₁₀-Dosis im Futter behandelt wurden.

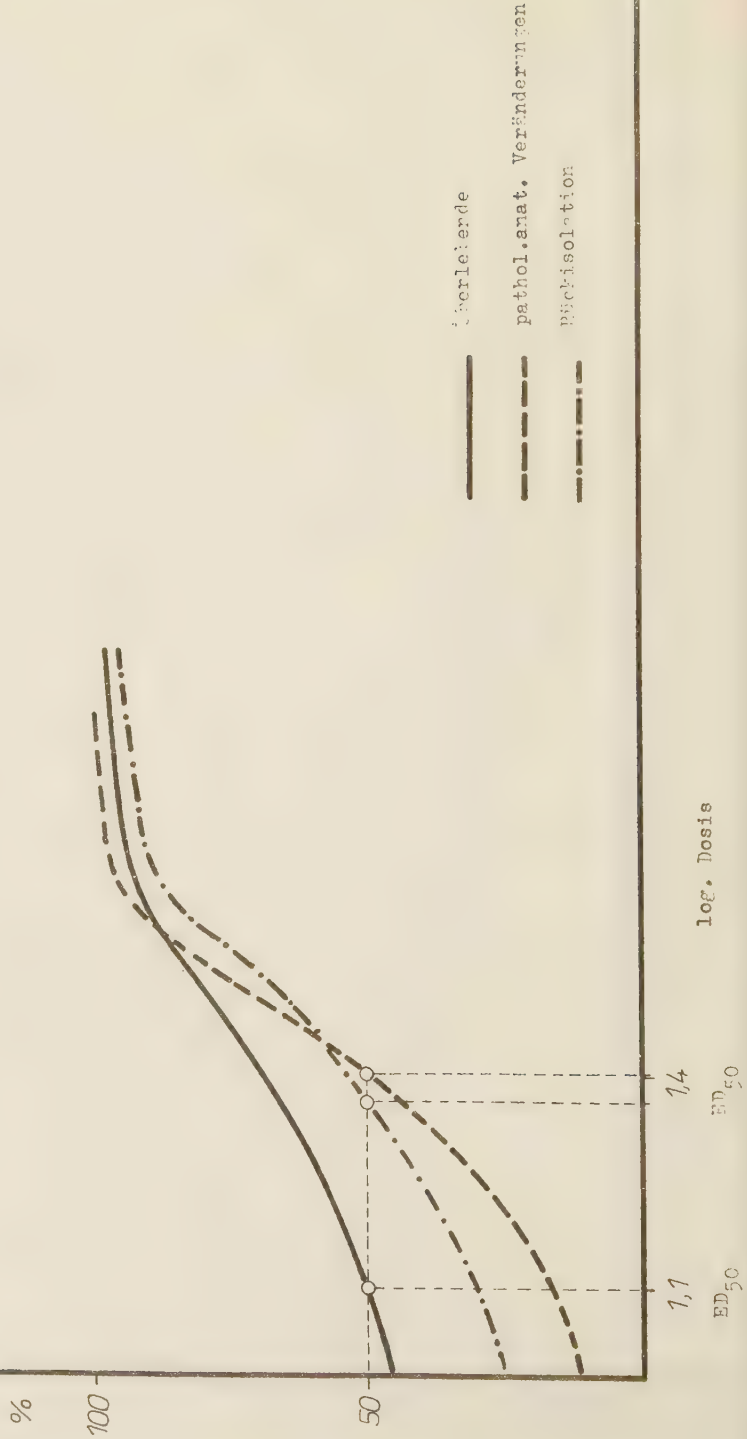


Abbildung 6b

Probits

Prozentuale Häufigkeit von Überlebenden, pathol. anat. Veränderungen,
Rückisolationen bei Gruppen von Kühen nach Salmonellen-Infektion, die mit
aufsteigenden Bay-Va 9394-Dosen im Futter behandelt wurden (im Probitnetz)

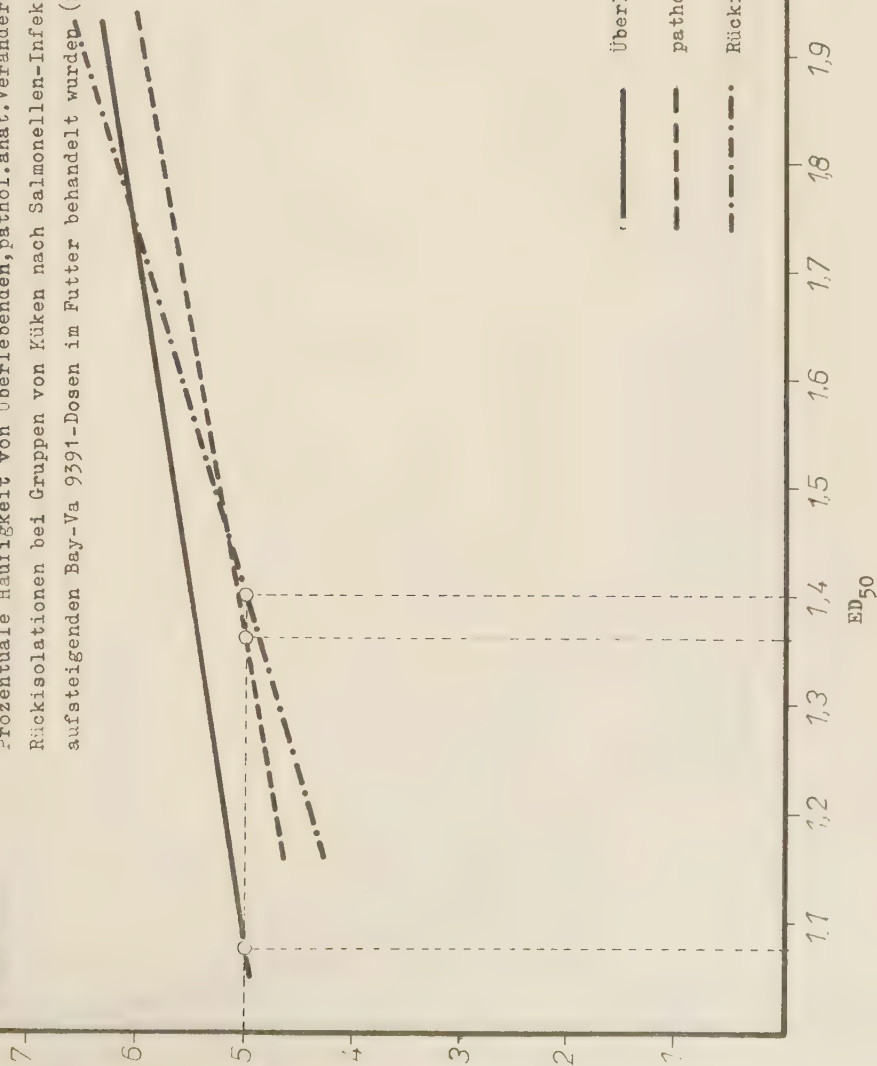
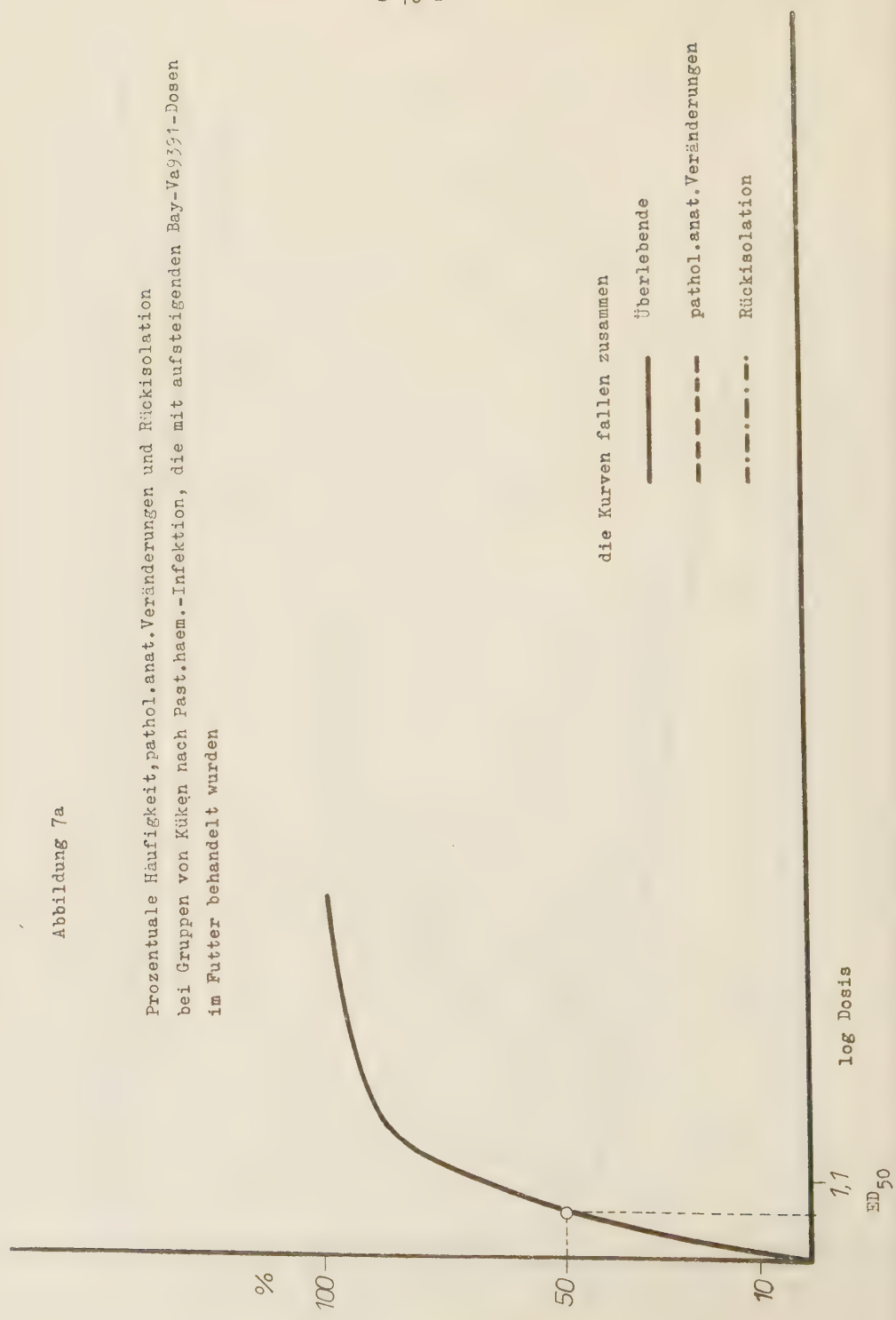
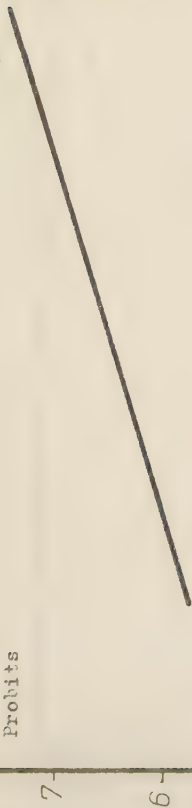


Abbildung 7a

Prozentuale Häufigkeit, pathol. anat. Veränderungen und Rückisolation
bei Gruppen von Küken nach Past. haem.-Infektion, die mit aufsteigenden Bay-Va9391-Dosen
im Futter behandelt wurden



Probits



Prozentuale Häufigkeit von überlebenden, pathol.
erst. Veränderungen
Rückisolation bei Gruppen von Mäusen
nach Eastman-Injektion, die mit aufsteigender
Ray-Va 0.01-Dosen behandelt wurden
im Probitnetz

die Kurven fallen zusammen

überlebende

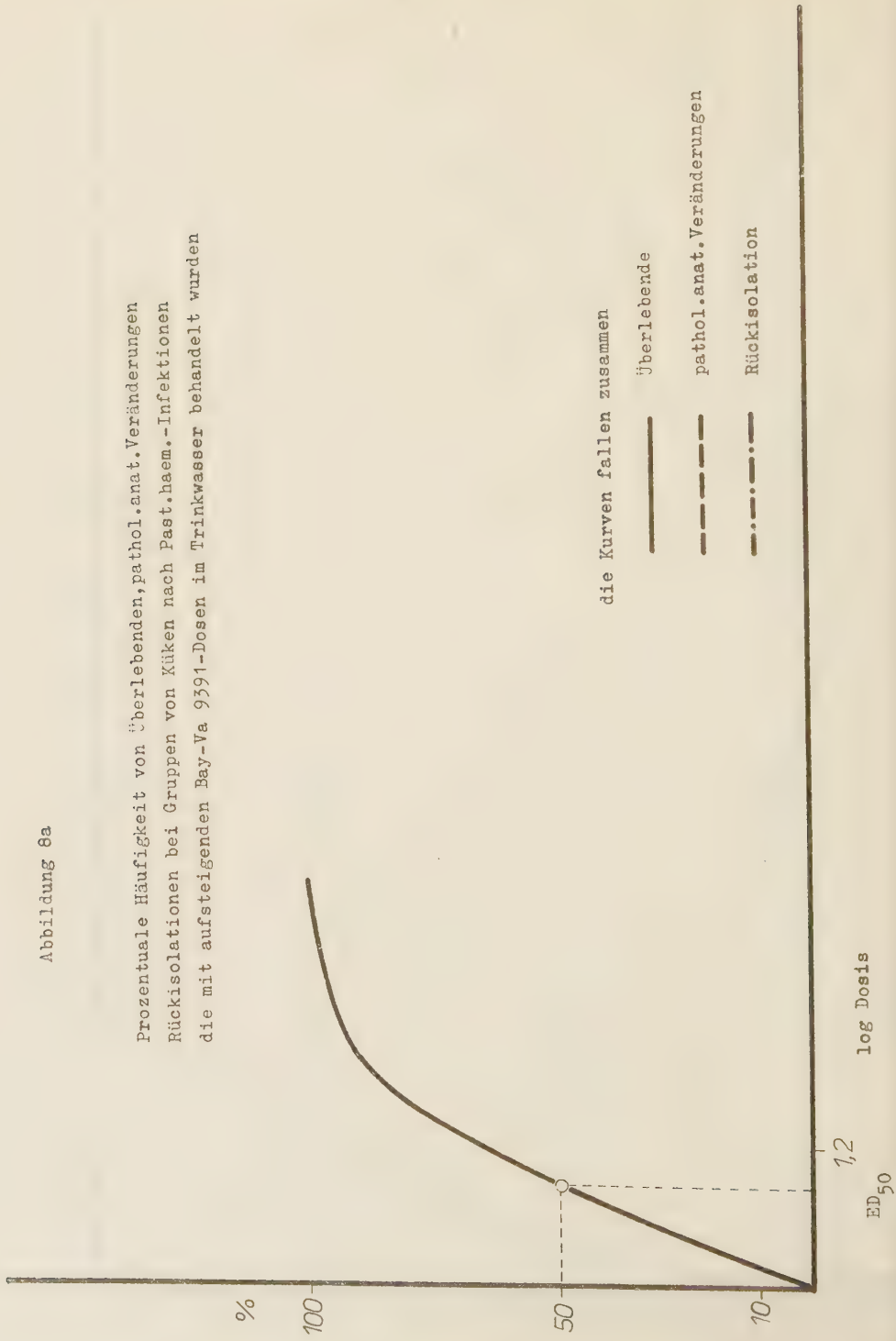
pathol. anat. Veränderungen

Rückisolation

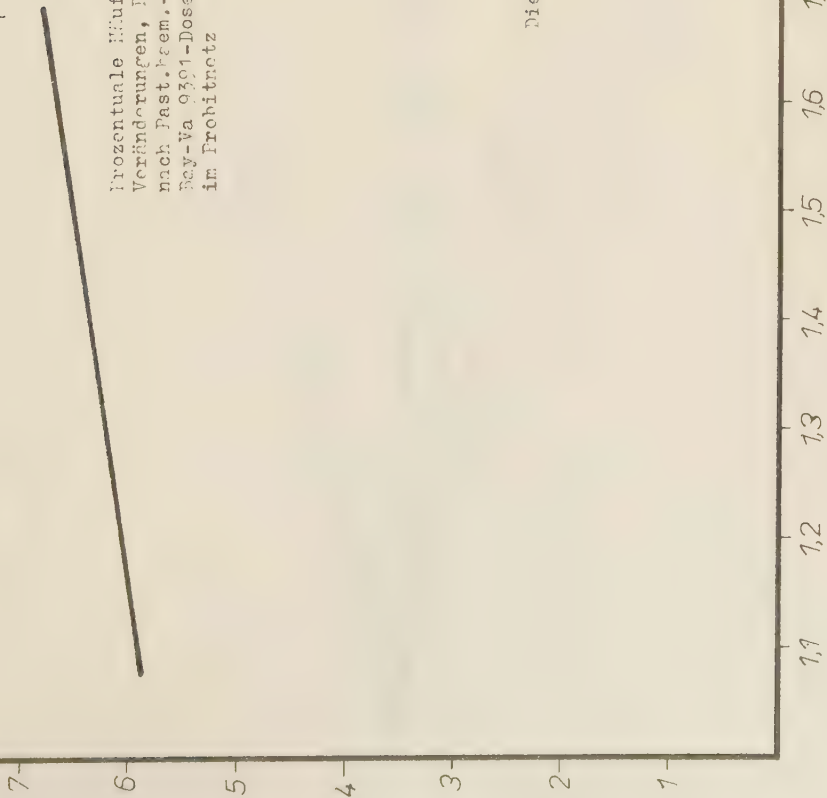
log. dosis

Abbildung 8a

Prozentuale Häufigkeit von Überlebenden, pathol. anat. Veränderungen
Rückisolationen bei Gruppen von Küken nach Past. haem.-Infektionen
die mit aufsteigenden Bay-Va 9391-Dosen im Trinkwasser behandelt wurden



Probits



Prozentuale Häufigkeit von berleienden, pathol. anat.
Veränderungen, Rückisolation bei Gruppen von Eiken
nach Past.Prem.-Infektion, die mit aufsteigenden
Bay-Va 9391-Dosen im Trinkasser behandelt wurden,
im Probitnetz

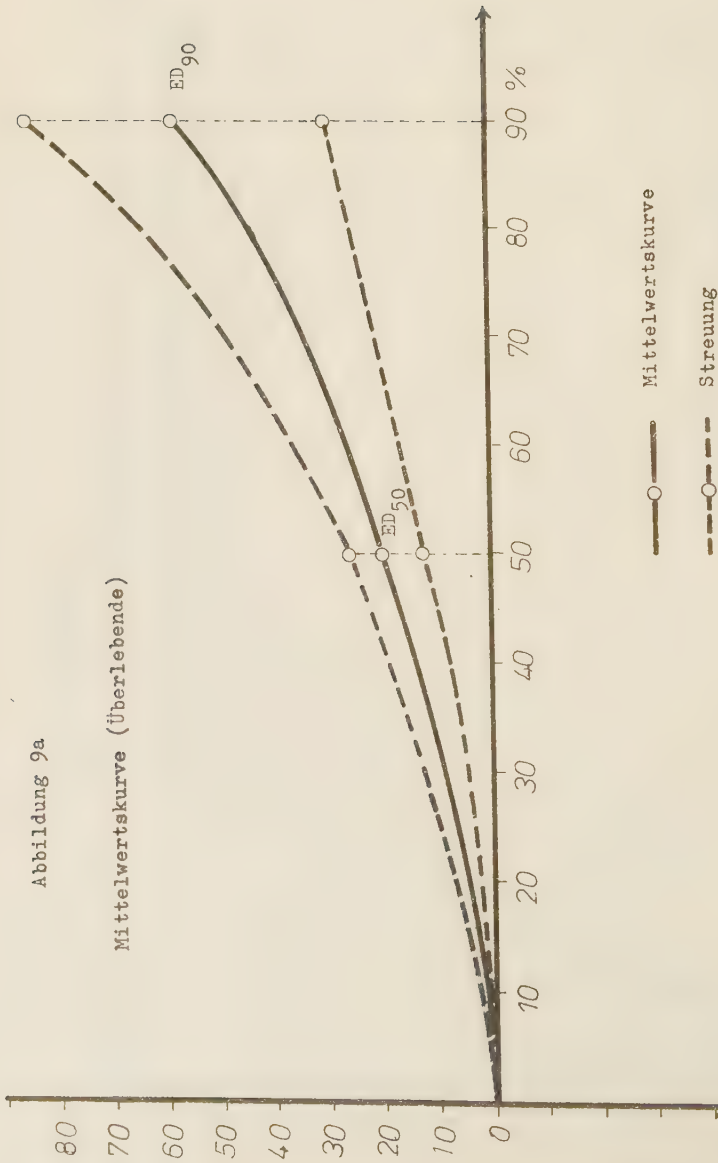
Die Kurven fallen zusammen

berleiende
pathol. anat. Veränderungen
Rückisolation

10. Basis

Abbildung 9a

Mittelwertskurve (Überlebende)



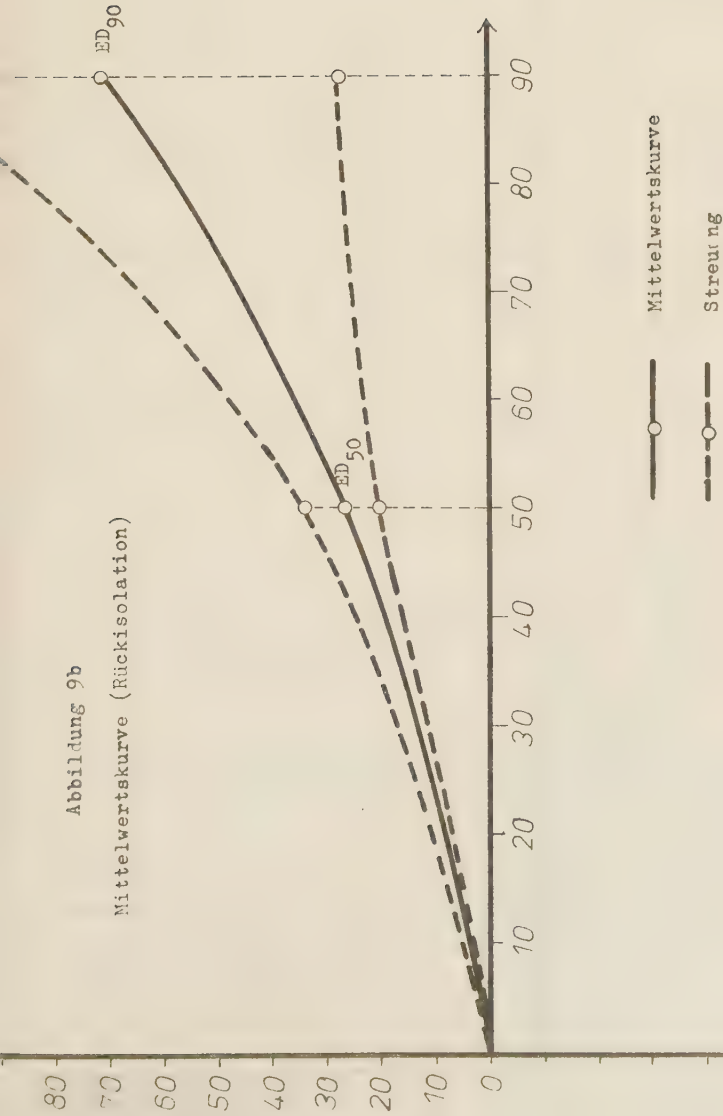
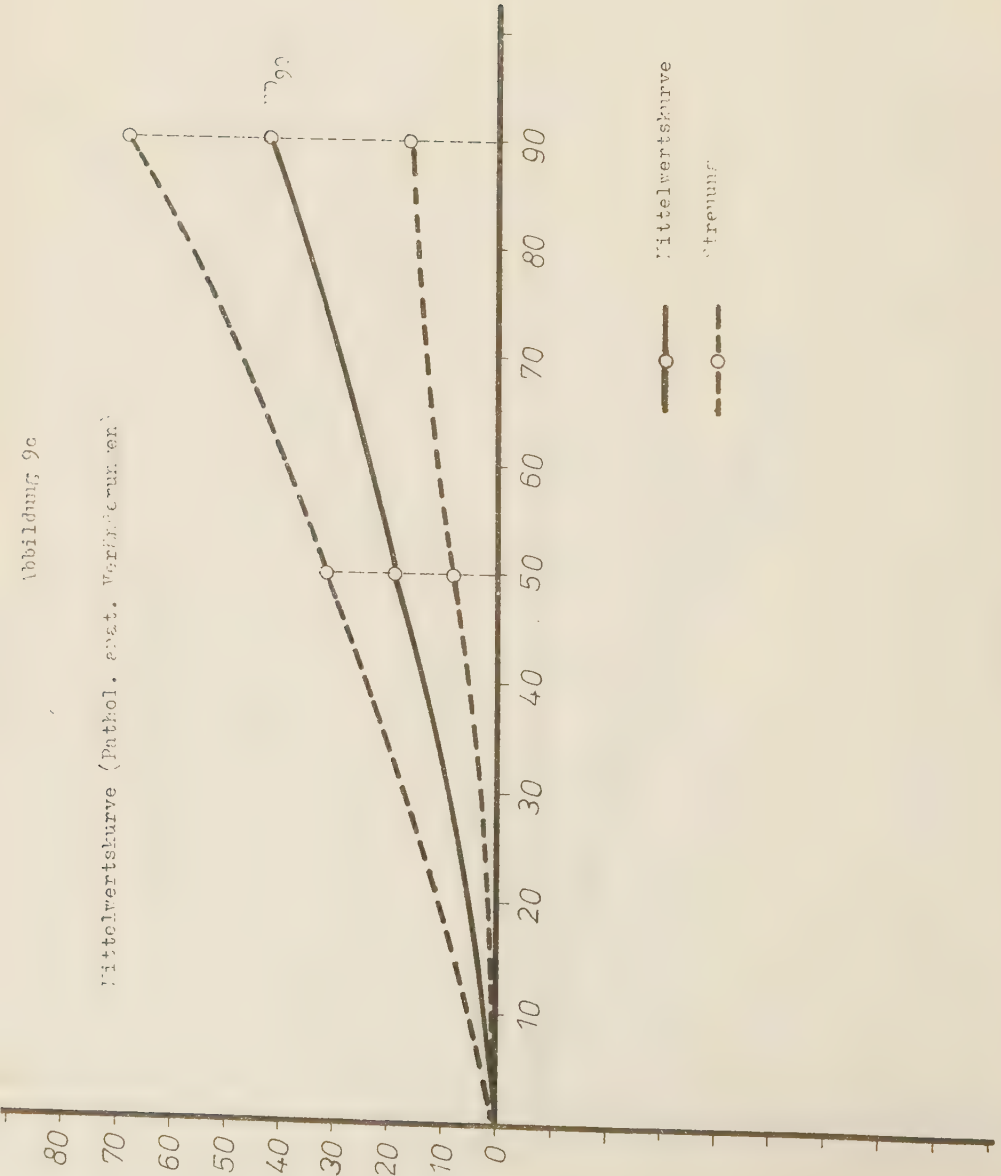


Abbildung 9c

Mittelwertskurve (Patkol. erst. Veränderung von)



Literaturverzeichnis

Bates, H.M., S. Margolen (1969)

Endotoxin-induced inhibition of renal function
in the mouse

Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 129, 642 - 646

Beattie, W.E. (1960)

Avian infektion with Salmonella thompson-Observations
Poultry Sci. 39, 1233

Biberstein, E.L., M. Gills, H. Knight (1960)

Serological types of Pasteurella hemolytica
Cornell Vet. 50, 283 - 300

Bierer, B.W. (1961)

A method of inducing Salmonella typhimurium infection in
chicks

Am. Vet.Med.Assn., 139, 790

Blauel, G.B. (1973)

Untersuchungen zur Feststellung pathogener Eigenschaften
von E. coli Felstämmen des Geflügels

Med.Vet. Dissertation München

Boyer, C.I., D.W. Brunner, J.A. Brown (1958)

Salmonella organisms isolated from poultry feed
Proc. 30th N.E.Conf.on Avian Dis.

Bywater, R.J. (1970)

Some effects of E. coli endotoxin on net fluid, glucose
and electrolyte transfer in calf small intestine

J.Comp.Path., 80, 565 - 573

Carlson, H.C., G.R. Whenham (1968)

Coliform bacteria in chicken broiler house dust and their possible relationship to coli-septicaemia
Avian Dis. 2, 297 - 302

Clarenburg, S., W.J. Roepke (1952)

S. Bareilly-infectie by kuikens
Tijdschr. Diergeneesk. 77, 174

Cooper, D.M., G. Skulski (1956)

Effects of feeding furazolidone to fowls. I. Effect of body weight and sexual development in cockerels
J.comp.pathol.therap. 66, 299 - 311

Doyle, T.M. (1927)

B. aertrycke infection of chicks
Comp.Path. and Therap. 40, 71

Creek, R.D., M.Y. Dendy, S.W. Hanners (1959)

Furadroxyl as a growth stimulant in broiler
Poultry Sci. 38, 145-148

Edwards, D.R. (1929)

A fatal infektion of chicks due to bacilli of the paratyphoid B group
Jour. Infect. Dis., 45, 191

Ehrlich, P. (1906)

zitirt nach Walter/Heilmeyer (1969)
Antibiotika Fibel

Ehrlich, P. (1913)

Lancet 445
zitirt nach Ritschel, W.A.
Angewandte Biopharmazie
Wiss. Verlagsges. Stuttgart, 1973

Evans, V.M., D.W. Brunner, C.M. Peckham (1955)
Blindness in chicks associated with salmonellosis
Cornell Vet. 45, 23

Gale, G.O., C.O. Baughn (1964)
Standardized infections for laboratory evaluation of compounds against a chronic respiratory disease complex in chickens
Poultry Sci. 43, 182 - 186

Gordon, R.F., J.S. Garside (1959)
Emergence of resistant strains of bacteria following the continuous feeding of antibiotics to poultry
Proc. 16th Int. Vet. Congr. Madrid, 2, 347-349

Gratzl, E. (1964)
Die Colibazillose des Geflügels
Wien. tierärztl. Mschr. 51, 523-532

Gross, W.B. (1957)
Pathological changes of an E. coli infection in chickens and turkeys
Am. J. Vet. Res. 18, 724-730

Harbourne, J.F. (1962)
A haemolytic coccobacillus recovered from poultry
Vet. Rec., 74, 566

Harry, E.G., L.A. Hemsley (1965)
The relationship between environmental contamination with septicaemia strains of E. coli and their incidence in chickens
Vet. Rec., 77, 241-245

Harry, E.G. (1962)

A haemolytic coccobacillus recovered from poultry
Vet. Rec., 74, 640

Harwood, P.D., J.D. Sturz (1949)

Nitrofurazone in the medication of avian coccidiosis
J. Parasitol. 35, 175-182

Hojovec, J., A. Fiser (1970)

Die Empfindlichkeit der aus dem Staub in Broilermastanlagen
isolierten Kolistämme gegen prophylaktisch eingesetzte Anti-
biotika
Mh. f. Vet. Med., 26, 184-187

Hjärre, A., G. Wramby (1945)

Disease in fowls caused by mukoid colibacteria
Scand. vet. Tidskr., 35, 49

Janovski, V.A. (1966)

Arthropathy associated with E. Coli septicaemia in caged birds
J. Amer. vet. med. Ass. 148, 517

Kim, T.K., J.F. Stephens (1972)

Drug resistance and transferable drug resistance of E. coli
isolated from ready to cook broilers
Poultry Sci. 51, 1165-1170

Knox, R. (1964)

Strategy and tactics in antibacterial chemotherapy - experi-
mental chemotherapy; Edited by Schnitzer & Hawking; Academic
Press, New York, 1964, 79-108

Kohler, E.M. (1968)

Enterotoxigenic activity of filtrates of E. coli in young pigs
Amer. J. vet. Res. 29, 2263-2274

Langley, J.M. (1905)

J. Physiol. 33, 374

zitiert nach Ritschel, W.A.; Angewandte Biopharmazie
Wissensch. Verlagsges. Stuttgart, 1963

Lannek, N., N.O. Lindgren, T. Nilson (1962)

Therapeutical experiments with a new Nitrofuran compound
(Tiafur) in Salmonellosis of chicks
Avian Dis. 6, 228

Matthes, S., H.Ch. Löliger, H.J. Schubert (1969)

Enzootisches Auftreten der Pasteurella haemolytica beim Huhn
Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 4, 94-95

Mutschler, E. (1973)

Arzneimittelwirkungen
Wissensch. Verlagsges. MBH Stuttgart 1973

Nicolet, J., H. Fey (1965)

Role de la Pasteurella hémolytika dans la salpingite de la
poule
Schweiz. Arch. Tierheilk. 107, 329-334

Prigge, E. (1972)

Die enterale Resorption von Arzneimitteln
Dtsch. Tierärztl. Wochenschr. 79, 330-333

Ralovich, B. (1969)

Beitrag zur Messung der Virulenz von Salmonella-Stämmen
Zbl. Bakt. I Orig. 209, 25-31

Reid, W.M., T.A. Maaq, F.M. Boyd, A.L. Kleckner, S.C.

Schmittle (1961)

Embryo and baby chick mortality and morbidity induced by a
strain of E. coli
Poultry Sci. 40, 1497-1502

Renault, C., J.C. Guillon, M. Polisse (1960)

Etude de quelques souches d'*Escherichia coli* isolées d'affec-
tion respiratoires chez les volailles

Bul. Acad. Vét. 33, 495-499

Rogers, G.B. Bekkoff (1956)

M.F. Paul, J.A. Yucherenco, G. Gever

Furazolidone, a new antimicrobial Nitrofuran

Antibiotics & Chemotherapy 3, 213-242

Salisbury, R.M. (1958)

Salmonella infections in animals and birds in New Zealand

New Zeal. Vet. Jour. 6, 76

Saunders, E., L.E. Cluff (1970)

Antimicrobial drugs: Mechanisms and factors influencing
their action

Kagan; Antimicrobial Therapy; W.B. Saunders Company

Philadelphia, London, Toronto, 3-11

Sawow, D., C.N. Pawlow (1967)

Untersuchungen zur experimentellen Koliinfektion an Hühner-
küken

Mh. f. Vet. Med. 22, 151-155

Schalm, O.W. (1937)

Study of a paratyphoid infection in chicks

Jour. Infect. Dis. 28, 43

Schimmelpfennig, H. (1970)

Untersuchungen zur Ätiologie und Pathogenese der Ödemkrank-
heit des Schweines

Vortragsmanuskript, pers. Information

Smith, H.W., S. Halls (1967)

Studies on E. coli enterotoxin

Acta path. microbiol. Scand. 93, 531

ref. Zbl. Bact. I, 219

Smith, H.W., W.E. Crabb (1957)

The effect of the continuous administration of diets containing low levels of tetracyclines on the incidence of drug-resistant Bacterium coli. In the faeces of pigs and chickens. The sensitivity of Bact. coli to other chemotherapeutic agents

Vet. Rec., 69, 24

Sojka, W.J., R.B.A. Carnaghan (1961)

E. coli infection in poultry

Res. Vet. Sci. 2, 340

Starr, M.P., D.M. Reynolds (1951)

Streptomycin resistance of coliform bacteria from turkeys fed streptomycin

Am. Jour. of Publ. Health 41, 1375

Stephens, J.F., R.O. Taylor, B.D. Barnett (1969)

Coccidiosis as a stressfactor in the development of air sac disease

Poultry Sci. 44, 165-169

Stipkovits, L., F. Solyom (1969)

Beiträge zur E. coli Infektion der Hennen

Sammlung der Zusammenfassungen des 4. internat. Kongreß der WVPA

Walter/Heilmeyer (1969)
Antibiotika Fibel
Georg Thieme Verlag Stuttgart

Watts, P.S., R. Rac (1958)
Causes of mortality in chickens up to ten days old
Brit. Vet. J. 114, 396

Williams, J.E. (1965)
Paratyphoid and Arizona Infections
Biester and Schwarte
The Iowa State University Press, 260-328

Frau Professor Dr. I. Gylstorff danke ich für die Über-
lassung des Themas und die guten Ratschläge bei der
Auswertung der Versuche.

Frau Dr. Gerlach möchte ich herzlich für die hilfreiche
Unterstützung bei den Versuchen danken.

Auch bei allen Angehörigen des Instituts bedanke ich mich
für ihre Freundlichkeit und Hilfsbereitschaft.

Lebenslauf

Als Tochter des Arztes Fritz Hintermayer und seiner Ehefrau Marianne, geb. Kammann, wurde ich Heidrun Hintermayer am 22. Januar 1945 in Dachau geboren.

Ich besuchte von 1951 bis 1955 die Volksschule in Grafing bei München, anschließend bis 1964 das Mädchengymnasium in Düsseldorf-Kaiserswerth. Ab Oktober 1964 besuchte ich das Mädchengymnasium in Offenburg, an dem ich im Oktober 1966 das Abitur absolvierte. Im November 1966 immatrikulierte ich mich an der Universität München für das Fach Tiermedizin. Im Oktober 1971 beendete ich mein Tiermedizinstudium mit dem Staatsexamen. Ab November 1971 arbeite ich als Assistentin im Institut für Krankheiten des Haus- und Wildgeflügels an der Tierärztlichen Fakultät München.

Druck: Print KG München T. 34 2149